JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 585

MIT 33 FIGUREN IM TEXT

1954

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

585. Band

Versuche zur Synthese des „Steranthrens" III.

3,4-Aceperinaphthan und 6,7-Aceperinaphthan.

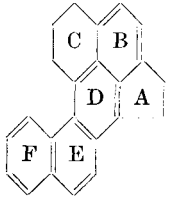
Von *Heinz Dannenberg* und *Dorothee Dannenberg-von Dresler*

(Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, Tübingen)

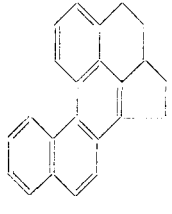
(Eingelaufen am 3. August 1953)

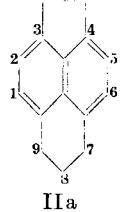
(Mit 10 Figuren im Text)

Der hypothetische Kohlenwasserstoff „Steranthren" (Ia und b) enthält als charakteristische Gruppierung seines Ringsystems die Aceperinaphthan-Anordnung der Ringe A, B, C und D. Infolge dieser Gruppierung sollte Steranthren in einer 1,2-Benzanthracen-Form Ia und in einer 3,4-Benzphenanthren-Form Ib existieren[1]). Da derartige Isomere bei kondensierten aromatischen Kohlenwasserstoffen (wenn man von den stellungs-isomeren Methyl- und Dimethyl-perinaphthanen absieht), bisher noch nicht dargestellt

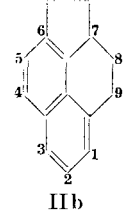


Ia


Ib



IIa

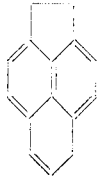


IIb

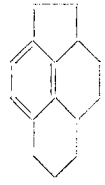
[1]) II. Mitteilung: H. Dannenberg, Z. Naturforsch. (im Druck).

worden sind, schien es von Interesse, diese Isomerie bei dem einfachsten Ringsystem, dem Aceperinaphthan, zu verifizieren und die beiden möglichen Aceperinaphthane IIa und b darzustellen.

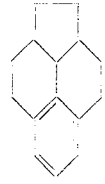
Die Nomenklatur des Aceperinaphthan-Ringsystems ist sehr uneinheitlich, zumal bisher erst wenige Vertreter dieser Klasse dargestellt worden sind. Im Beilstein[2]) werden die Grundsysteme von Verbindungen, die sich von den Systemen IIa, III und IV ableiten, folgendermaßen bezeichnet:



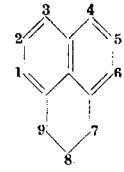
III



IV



V



VI

Verbindungen vom Typ III als 6,7-Äthylen-perinaphthinden (in der Literatur auch Periacenaphthinden, peri-Benzacenaphthen und 5,6-Dehydro-aceperinaphthan), Verbindungen vom Typ IIa als 6,7-Äthylen-perinaphthinden (in der Literatur auch Periacenaphthindan, Acephenalan und nach Fieser und Jones[3]) 3,4-Aceperinaphthan, welche Bezeichnung auch vom Chemischen Zentralblatt übernommen worden ist), Verbindungen vom Typ IV als 6,7-Äthylen-4,5,6,12-tetrahydro-perinaphthindan und 5,6-Trimethylen-3,4,5,11-tetrahydro-acenaphthen (in der Literatur auch Hexahydro-peribenzo-acenaphthen und Tetrahydro-peri-acenaphthindan). Die Numerierung der C-Atome wird entweder dem Perinaphthindan (Perinaphthan) (VI)[4]) oder dem Acenaphthen entnommen, oder es wird eine besondere Numerierung eingeführt. Infolge der verschiedenen Anordnungsmöglichkeit der aromatischen Ringe im Aceperinaphthan (IIa und b) und in den Tetrahydroderivaten (IV und V) ist die Einführung eines Trivialnamens mit einer besonderen Numerierung, etwa von der Dimethylen-Brücke ausgehend, unzweckmäßig, denn wegen der ungleichmäßigen Verteilung der Doppelbindungen im Perinaphthen treten Schwierigkeiten in der Bezeichnung hydrierter Verbindungen auf, wenn der Sechsring, der dem Fünfring gegenüberliegt, aromatisch ist: IIb und V. Diese Schwierigkeiten lassen sich umgehen, wenn man die Numerierung des Perinaphthans (VI) beibehält und die Dimethylen-Brücke, unter Kennzeichnung durch die übliche Vorsilbe „Ace-", derart anfügt, daß sie sich am Perinaphthan einmal in peri-Stellung am Naphthalin-System (Acenaphthen-Struktur) befindet: 3,4-Aceperinaphthan (IIa), das andere Mal in peri-Stellung an einem Tetralinsystem (4,5-Benz-indan-Struktur) befindet: 6,7-Aceperinaphthan (IIb). Bei Einführung dieser Bezeichnungen lassen sich alle Aceperinaphthan-Derivate sowie ihre Hydrierungsprodukte bezeichnen, ohne daß Verwechslungen auftreten können. Bei vollkommener Hydrierung würden 3,4-Aceperinaphthan und 6,7-Aceperinaphthan in das gleiche, bisher unbekannte Dekahydro-aceperinaphthan (wenn man von einer verschiedenen sterischen Verknüpfung der Ringe untereinander absieht) übergehen. Die Einführung einer weiteren Doppelbindung bei beiden Aceperinaphthanen dürfte nach den Erfahrungen an den Methyl-perinaphthenen[5])

[2]) Bd. **5**, Erg. II, 475 und Bd. **7**, Erg. II, 342, 444, 449.

[3]) L. F. Fieser u. J. L. Jones, J. Amer. chem. Soc. **64**, 1666 (1942).

[4]) Zur Nomenklatur des Perinaphthans s. L. F. Fieser u. E. B. Hershberg, J. Amer. chem. Soc. **60**, 1659 (1938).

[5]) V. Boekelheide u. C. E. Larrabee, J. Amer. chem. Soc. **72**, 1240 (1950).

zu dem gleichen Aceperinaphthen (III stellt nur eine der möglichen Grenzformen dar) führen.

Die Darstellung des 3,4-Aceperinaphthans (IIa) ist bereits von Fieser und Jones[3]) durch Reduktion des Oxims des 3,4-Aceperinaphthanons-(7) (VII) (s. u.) nach Clemmensen durchgeführt worden. Der Kohlenwasserstoff läßt sich auch direkt aus dem Keton VII durch Clemmensen-Reduktion herstellen, und zwar in besserer Ausbeute (84% kristallisiertes Rohprodukt), wenn dem Reaktionsansatz nicht Toluol und Eisessig, sondern Anisol[6]) zugesetzt wird[7]).

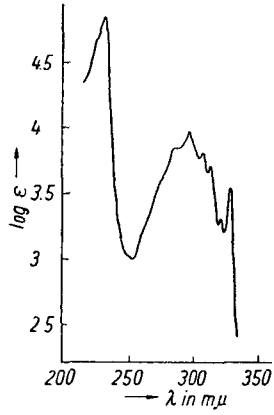


Fig. 1. 3,4-Aceperinaphthan (IIa) (in Äthanol)

Das UV-Absorptionsspektrum des 3,4-Aceperinaphthans (s. Fig. 1) entspricht demjenigen des Acenaphthens[9]) selbst in Einzelheiten, die Banden

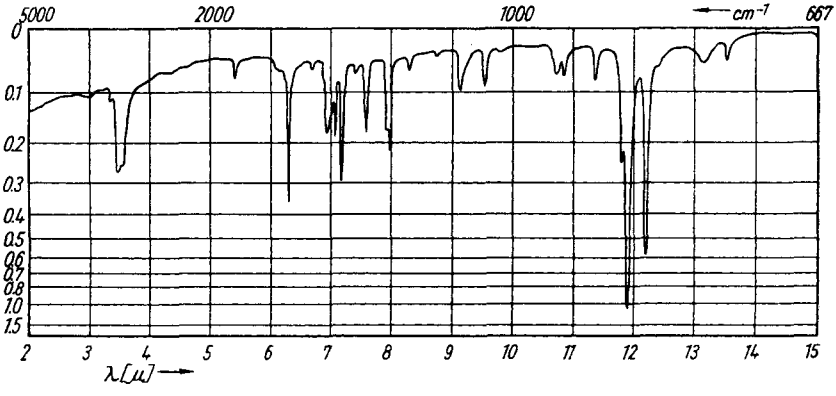


Fig. 2. 3,4-Aceperinaphthan (IIa) (fest in KBr)

---

[6]) C. L. Hewett, J. chem. Soc. [London] **1936**, 596.

[7]) In Übereinstimmung mit Fieser und Jones[3]) fanden wir für das 3,4-Aceperinaphthan einen Schmp. von 116—118° unkorr. (121—122° korr.[3])), für sein Trinitrobenzolat einen Schmp. von 143° (147—148°, korr.[3])).

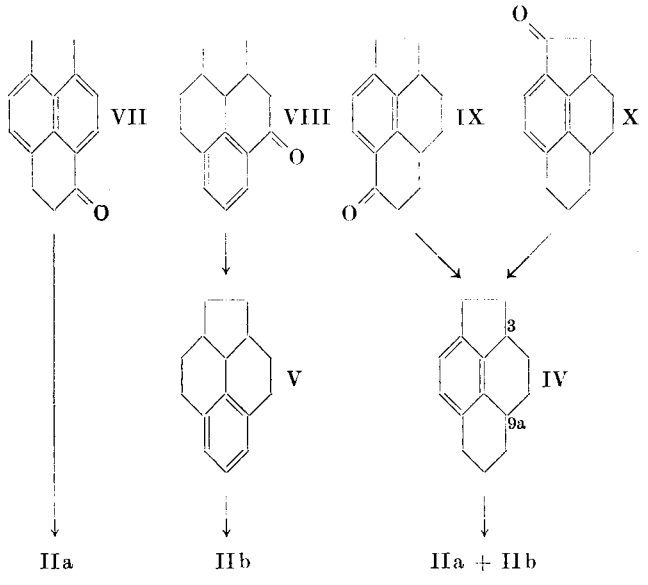
Buu-Hoi u. Cagniant[8]) geben für ihr 3,4-Aceperinaphthan einen Schmp. von 122° an, für sein Trinitrobenzolat aber einen Schmp. von 116°. Bei diesen Autoren bestehen aber auch schon Diskrepanzen bei der Angabe des Schmp. des 3,4-Aceperinaphthanons-(7) (VII) (s. u.) im Vergleich zu den Angaben von Fieser u. Jones und unseren eigenen Ergebnissen.

[8]) Buu-Hoi u. P. Cagniant, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **214**, 493 (1942); Chem. Zbl. **1942**, II, 2257; C. A. **37**, 2370 (1943).

[9]) R. A. Friedel u. M. Orchin, "Ultraviolet-Spectra of Aromatic Compounds", J. Wiley & Sons, New York u. Chapman & Hall, Ltd., London 1951.

sind aber infolge der zusätzlichen Substitution etwas nach Rot (5-8 mμ) verschoben.

Das Infrarot-[10]) Spektrum des 3,4-Aceperinaphthans (fest in KBr)[11]) (s. Fig. 2) zeigt im Wellenlängenbereich, in dem bei aromatischen Verbindungen die Banden der γ-Schwingungen liegen, zwei intensive Banden bei 11,88μ (841 cm^{-1}) und 12,19μ (820 cm^{-1}).



Zur Darstellung des 6,7-Aceperinaphthans (IIb) wurde das 4, 5, 6, 6a-Tetrahydro-6,7-aceperinaphthanon-(4)[12]) (VIII) nach Clemmensen reduziert und das dabei entstandene 4,5,6,6a-Tetrahydro-6,7-aceperinaphthan (V) ohne weitere Reinigung mit Platin-Kohle dehydriert. Das 6,7-Aceperinaphthan schmilzt bei 83—85° und gibt im Mischschmelzpunkt mit dem 3,4-Aceperinaphthan eine starke Depression.

Sein UV-Spektrum (Fig. 3) ist demjenigen des 3,4-Aceperinaphthans sehr ähnlich, bei letzterem sind aber infolge der größeren Symmetrie des chromophoren Systems die Einzelbanden stärker ausgeprägt und die Intensität der Absorption ist im ganzen etwas größer. Das IR-Spektrum des 6,7-Aceperinaphthans (fest in KBr) (Fig. 4) zeigt im Gebiet der γ-Schwingungsbanden außer zwei intensiven Banden bei 11,92 μ (839 cm^{-1}) und 12,22 μ (818 cm^{-1}), die in der Lage beinahe genau mit den Banden des 3,4-Aceperinaphthans übereinstimmen (s. o.), noch zwei weniger intensive bei 12,81 μ (781 cm^{-1}) und 13,13 μ

[10]) Im folgenden als IR abgekürzt.

[11]) Zur Aufnahme von IR-Spektren von Verbindungen in festem Zustand, gepreßt in KBr, vgl. U. Schiedt u. H. Reinwein, Z. Naturforsch. **7b**, 270 (1952) und U. Schiedt, Z. Naturforsch. **8b**, 66 (1953).

[12]) Schmp. 85°; Darstellung s. IV. Mitt. dieser Reihe; anschließende Arbeit. H. Dannenberg.

(762 cm^{-1}). Für die weitgehende Übereinstimmung von 2 IR-Banden von IIa und IIb sind zwei Erklärungen möglich:

1. Unser 6,7-Aceperinaphthan vom Schmp. 83—85° ist nicht einheitlich, sondern ein Gemisch von 3,4- und 6,7-Aceperinaphthan. Diese Möglichkeit kann von uns nicht ganz ausgeschlossen werden, denn die Menge des uns zur Verfügung stehenden Präparates war nur gering und reichte nicht aus für eine weitere Charakterisierung; der Schmp. unseres Präparates blieb aber beim Umkristallisieren konstant.

2. Bei substituierten Benzolen[13]) sind die γ-Schwingungen[14]) charakteristisch für den Substitutionstyp und wenig abhängig von der Natur der Substituenten; dieses gilt auch für kondensierte aromatische Systeme wie 1,2-Benzanthracen[15]) und 1,2-Cyclopenteno-phenanthren[16]) und ihre Methylhomologe, aber im allgemeinen nicht ohne weiteres für substituierte Naphthaline. Betrachtet man die γ-Schwingungen der beiden Aceperinaphthane mit ihrem Naphthalin-System trotzdem vom Standpunkt der Gesetzmäßigkeiten der γ-Schwingungen substituierter Benzole aus, so würde man die Doppelbande des 3,4-Aceperinaphthans (IIa) bei 11,89 und 12,19 μ den beiden 1,2,3,4-fach substituierten Benzolringen gemeinsam zuordnen. Auch die bei unserem Präparat des 6,7-Aceperinaphthans (IIb) gefundene Doppelbande bei 11,92 und 12,22 μ könnte auf den im Molekül vorhandenen 1,2,3,4-tetra-substituierten Benzolring zurückzuführen sein, während die beiden Banden bei 12,81 und 13,13 μ durch den nur im 6,7-Aceperi-naphthan vorhandenen 1,2,3-

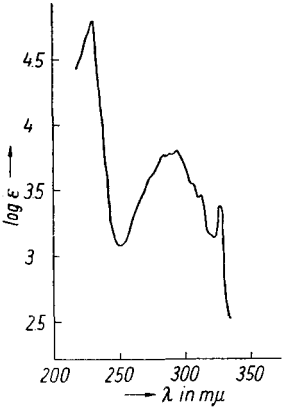


Fig. 3. 6,7-Aceperinaphthan (IIb) (in Äthanol)

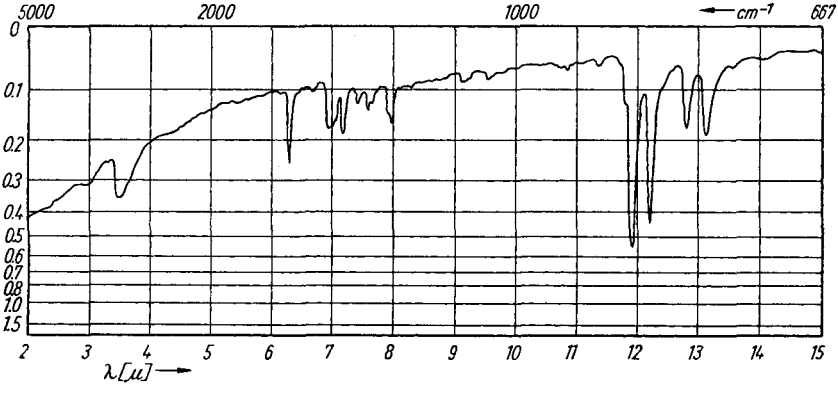


Fig. 4. 6,7-Aceperinaphthan (IIb) (fest in KBr)

[13]) D. H. Whiffen u. H. W. Thompson, J. chem. Soc. [London] **1945**, 268.

[14]) Hier und im folgenden sind unter γ-Schwingungen die intensivsten und zwischen 11 und 15 μ liegenden γ-Schwingungen zu verstehen, die Normalschwingungen zuzuordnen sind, bei denen sämtliche noch an einem Benzolring sitzenden Wasserstoff-Atome in einer Phase senkrecht zur Ebene des Benzolringes schwingen.

[15]) S. F. D. Orr u. H. W. Thompson, J. chem. Soc. [London] **1950**, 218.

[16]) H. Dannenberg, U. Schiedt u. W. Steidle, Z. Naturforsch. **8b**, 269 (1953).

trisubstituierten Benzolring (1,2,3-substituierte Benzole 12,80 bis 13,15 μ[16]) bedingt sein könnten. Diese Deutung gewinnt an Wahrscheinlichkeit durch die Untersuchung der IR-Spektren der unten beschriebenen Trinitrobenzolate.

Bei der bisher beschriebenen Entstehung der beiden Aceperinaphthane (IIa und IIb) ist die Lage bzw. Bildung des Naphthalin-Systems jeweils durch das Ausgangsmaterial festgelegt, und es ist daher noch keine Aussage darüber möglich, ob ein Aceperinaphthan bervorzugt gebildet wird. Eine Entscheidung darüber erlaubt aber das Ergebnis der Clemmensen-Reduktion und Dehydrierung des 1,2,3,9a-Tetrahydro-3,4-aceperinaphthanons-(7) (IX), welches nur einen Benzolring enthält, der beiden Aceperinaphthanen gemeinsam ist.

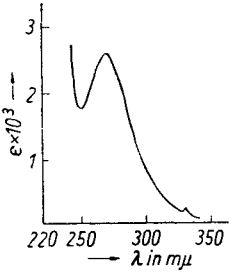


Fig. 5. 1,2,3,9a-Tetrahydro-3,4-aceperinaphthan (IV) (in Äthanol)

Die Reduktion des Ketons IX nach Clemmensen liefert den Kohlenwasserstoff 1,2,3,9a-Tetrahydro-3,4-aceperinaphthan (IV), der im Gegensatz zu dem bei der Clemmensen-Reduktion des Ketons X entstehenden Kohlenwasserstoff IV vom Schmp. 29°[17]) nicht zur Kristallisation zu bringen war. Beide Kohlenwasserstoffe können sich allerdings durch die sterische Anordnung an C—3 und C—9a unterscheiden.

Das IR-Spektrum unseres Kohlenwasserstoffs IV (in CS_2) (Fig. 6) zeigt zwei intensive Banden bei 12,03 μ (831 cm^{-1}) und 12,61 μ (793 cm^{-1}), von denen die eine etwas kürzerwellig, die andere etwas längerwellig liegt als der Bereich, der für 1,2,3,4-tetrasubstituierte Benzolringe (12,22—12,44 μ) angegeben wird. Das UV-Spektrum von IV (Fig. 5) entspricht in der Lage der Absorptionsbande derjenigen des Octahydrophenanthrens (XI) ($\lambda_{max.}^{Alk.}$ = *272*, 281 mμ, ε = *363* bzw. 306[18]), das auch einen tetrasubstituierten Benzolring enthält, die Intensität der

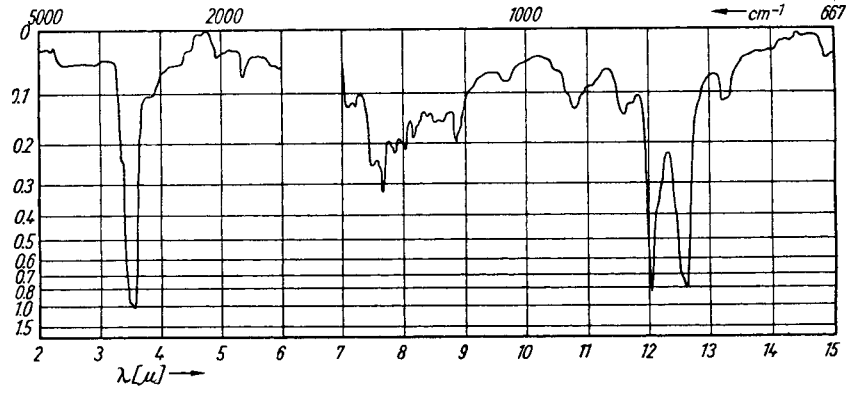
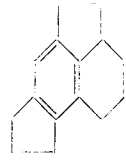


Fig. 6. 1,2,3,9a-Tetrahydro-3,4-aceperinaphthan (IV) (in CS_2)

[17]) J. von Braun u. E. Rath, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 956 (1928).
[18]) F. A. Askew, J. chem. Soc. [London] **1935**, 512.

Bande von IV ist allerdings bemerkenswert hoch. Der Grund dafür dürfte vor allem die Hydrinden-Struktur von IV sein, denn sowohl Hydrinden[19]) als auch

XI



XII

der Kohlenwasserstoff XII[20]) haben hohe ε-Werte. Im Spektrum von IV spricht eine kleine Bande bei 330 mμ dafür, daß das Präparat evtl. bereits etwas Aceperinaphthan enthält; diese Verunreinigung kann aber nicht mehr als 3% betragen, so daß dadurch die hohe Intensität der Hauptabsorptionsbande bei 270 mμ nicht verursacht sein kann.

Die Dehydrierung des Kohlenwasserstoffs IV mit Platin-Kohle bei 265° führt zu einem Gemisch von 3,4-Aceperinaphthan (IIa) und 6,7-Aceperinaphthan (IIb). In dem Vierring-System des Aceperinaphthans besteht also keine bevorzugte Anordnung des Naphthalin-Systems, aus dem gleichen Ausgangsmaterial IV können beide möglichen Formen entstehen! 3,4-Aceperinaphthan konnte direkt aus dem Dehydrierungsgemisch in kristallisierter Form erhalten werden; 6,7-Aceperinaphthan konnte auf Grund seiner IR-Banden bei 12,80 und 13,12 μ eindeutig in den Mutterlaugen des Dehydrierungsgemisches nachgewiesen werden (s. Fig. 7).

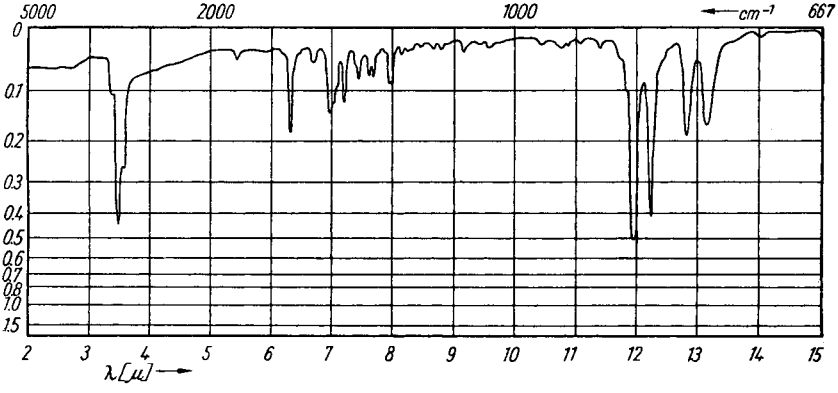


Fig. 7. 6,7-Aceperinaphthan aus Dehydrierung von IV (fest in KBr)

[19]) Hydrinden hat folgende Hauptmaxima (in Hexan): 260, 267 und 273 mμ (ε = 1000, 1450 bzw. 1780); R. A. Morton u. A. J. A. de Gouveia, J. chem. Soc. [London] **1934**, 911.

[20]) Der Kohlenwasserstoff XII hat folgende Hauptmaxima (in Äthanol): 275 und 283,5 mμ (ε = 1980 bzw. 2290); H. Dannenberg u. D. Dannenberg-von Dresler, Z. Naturforsch. **8b**, 165 (1953).

Die Überführung des Dehydrierungsgemisches von IV (nach Abtrennung des 3,4-Aceperinaphthans) in den Trinitrobenzol-Komplex ergab ein Trinitrobenzolat vom Schmp. 143°, das den gleichen Schmp. wie das Trinitrobenzolat des 3,4-Aceperinaphthans[7]) zeigte, aber mit diesem eine Depression im Mischschmelzpunkt ergab. Die Untersuchung der IR-Spektren der beiden Trinitrobenzolate beweist eindeutig ihre Verschiedenheit.

Beide Trinitrobenzolate weisen folgende für den Trinitrobenzol-Anteil des Komplexes charakteristische Banden auf: antisym. NO_2-Valenzschwingung: 6,50 μ (1539 cm^{-1}), sym. NO_2-Valenzschwingung: 7,50 μ (1333 cm^{-1}), C—N-Valenzschwingung: Dublett bei 10,95 μ (913 cm^{-1}) und γ-Schwingungen: 13,72 μ (729 cm^{-1}) und 14,05 μ (712 cm^{-1}). Das Trinitrobenzolat des reinen 3,4-Aceperinaphthans zeigt außerdem ähnlich wie das 3,4-Aceperinaphthan selbst zwei γ-Schwingungsbanden bei 11,90 μ (840 cm^{-1}) und 12,19 μ (820 cm^{-1}). Das aus den Mutterlaugen des Dehydrierungsgemisches dargestellte Trinitrobenzolat zeigt außer den Trinitrobenzol-Banden ähnlich wie das 6,7-Aceperinaphthan auch zwei γ-Schwingungsbanden bei 11,89 μ (841 cm^{-1}) und 12,22 μ (818 cm^{-1}) und noch zwei weitere weniger intensive Banden bei höheren Wellenlängen: 12,75 μ (784 cm^{-1}) und 12,96 μ (772 cm^{-1}).

Wir möchten daher annehmen, daß das aus dem Dehydrierungsgemisch von IV isolierte Trinitrobenzolat vom Schmp. 143° das Trinitrobenzolat des 6,7-Aceperinaphthans darstellt[21]).

Zur Darstellung des 7-Oxo-3,4-aceperinaphthans (VII)

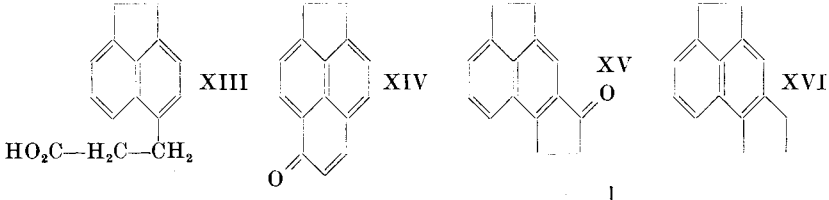
Fieser und Jones[3]) haben aus β-[Acenaphthyl-(5)]-propionsäure (XIII)[22]) mit Hilfe von wasserfreier Flußsäure 3,4-Aceperinaphthanon-(7) (VII) (vom Schmp. 103°, korr.) als einziges Keton erhalten (Isolierung des Ketons aus dem Reaktionsprodukt als Oxim, Ausbeute 40%, und Spaltung des Oxims). Buu-Hoi und Cagniant[8]) beschreiben bei der Umsetzung der gleichen Säure mit Aluminiumchlorid nach Friedel-Crafts die Bildung des Ketons VII[23]) und des 3,4-Aceperinaphthenons-(7) (XIV) vom Schmp. 177—178° nebeneinander. Wir haben die Ringschlußreaktion der Säure XIII über ihr Säurechlorid mit Zinntetrachlorid durchgeführt und haben dabei neben dem 3,4-Aceperinaphthanon-(7) (VII) (50—65% d. Th.) noch in geringerer Menge das 1'-Oxo-

[21]) Die Darstellung des Trinitrobenzolates aus 6,7-Aceperinaphthan selbst war aus Materialmangel nicht möglich.

[22]) Fieser u. Jones[3]) haben diese Säure durch Reduktion der β-[Acenaphthyl-(5)]-acrylsäure (XVII) mit Natriumamalgam in einer Ausbeute von 93% dargestellt. Wir haben diese Propionsäure in gleich guter Ausbeute durch Hydrierung des Methylesters der Acrylsäure mit Palladiumoxyd in Methanol erhalten (s. Versuchsteil).

[23]) Buu-Hoi und Cagniant geben für ihr Keton VII einen Schmp. von 194° (Oxim, Schmp. 240°) an und beschreiben als charakteristisches Kennzeichen Rotfärbung mit konz. Schwefelsäure. Wir finden für das Keton VII in Übereinstimmung mit Fieser u. Jones einen Schmp. von 98—99° (unkorr.) und auch die Rotfärbung mit konz. Schwefelsäure.

4,5-cyclopenteno-acenaphthen (XV) erhalten können[24]). Letzteres Keton liefert bei der Clemmensen-Reduktion das 4,5-Cyclopenteno-acenaphthen[25]) (XVI). Die Konstitution der beiden Ketone VII und XV geht ohne weiteres aus ihren Spektren hervor.



VII zeigt entsprechend dem α-Tetralon im IR eine CO-Valenzschwingungsbande bei 5,97 μ (1661 cm^{-1}); XV entsprechend dem α-Hydrindon eine solche bei 5,92 μ (1689 cm^{-1}). Das UV-Spektrum von VII (Fig. 8) hat, wie es für α-Naphthylketone charakteristisch ist (außer einer kurzwelligen Bande bei etwa 215 mμ [ε ~ 30000]), zwei Banden mit Maxima bei 254 mμ (ε = 20700) bzw. 352 mμ (ε = 7300); das UV-Spektrum von XV hat als β-Naphthylketon dagegen in diesem Gebiet drei Banden bzw. Bandengruppen (Fig. 8).

Im Gegensatz zur Ringschlußreaktion des Säurechlorids der Säure XIII entsteht bei der Cyclisierung dieser Säure mit Phosphorpentoxyd in 85-proc. Phosphorsäure[26]) ein Gemisch von 1'-Oxo-4,5-cyclopenteno-acenaphthen[27]) (XV) und 3,4-Aceperinaphthenon-(7)[28]) (XIV), während 3,4-Aceperinaphthanon-(7) (VII) überhaupt nicht erhalten wird.

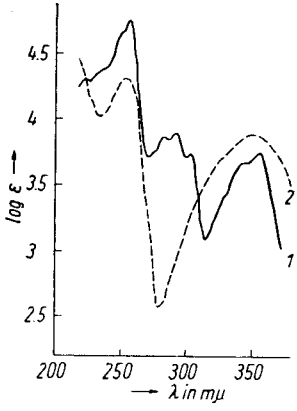


Fig. 8
1) 1'-Oxo-4,5-cyclopenteno-acenaphthen (XV) u. 2) 3,4-Aceperinaphthanon-(7) (VII) (in Äthanol)

[24]) L. F. Fieser u. M. D. Gates, jr., J. Amer. chem. Soc. **62**, 2335 (1940) haben bei der Ringschlußreaktion von β-[Naphthyl-(1)]-propionsäure mit wasserfreier Flußsäure 7-Oxo-perinaphthan zu 81% und 4,5-Benzhydrindon-(1) zu 6% erhalten.

[25]) H. Dannenberg u. D. Dannenberg-von Dresler, Z. Naturforsch. **8b**, 165 (1953).

[26]) P. D. Gardner u. W. J. Horton, J. Amer. chem. Soc. **74**, 657 (1952).

[27]) Während das Keton XV, das bei der Cyclisierung der Säure XIII mit PCl_5/$SnCl_4$ erhalten worden war, bei 187—188° schmolz und in kleinen Blättchen kristallisierte, hatte dieses Präparat einen Schmp. von 192—194° und kristallisierte in Nadeln. UV- und IR-Spektren beider Präparate waren miteinander vollkommen identisch. Beide Präparate geben mit konz. Schwefelsäure keine charakteristische Färbung.

[28]) Unser Präparat zeigte einen Schmp. von 174° (unkorr.). (Buu-Hoi u. Cagniant[8]) geben 177—178° an) und eine Verfärbung ab 158°. Übereinstimmend mit [8]) finden wir in konz. Schwefelsäure eine gelbe Farbe mit intensiver grüner Fluoreszenz. Dieses wird auch im DRP 489571 der IG-Farbenindustrie AG (Chem. Zbl. **1930**, II, 468) für XIV beschrieben, hier wird aber der Schmp. zu 153° angegeben.

Das IR-Spektrum des 3,4-Aceperinaphthenons-(7) (fest in KBr und in $CHCl_3$-Lösung) hat Banden bei 6,12 μ (1634 cm^{-1}), 6,18 μ (1618 cm^{-1}) und 6,27 μ (1595 cm^{-1}), die der CO-Valenzschwingung und C=C-Valenzschwingungen zuzuordnen sind[29]). Sehr auffallend ist beim UV-Spektrum des 3,4-Aceperinaphthenons-(7) (Fig. 9) die starke Rotverschiebung im Vergleich zum Spektrum des

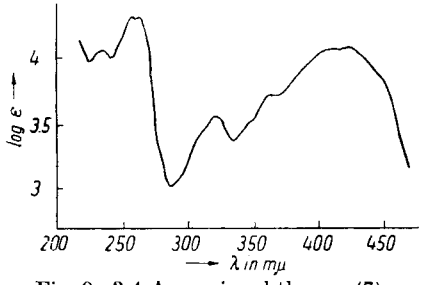


Fig. 9. 3,4-Aceperinaphthenon-(7) (XIV) (in Äthanol)

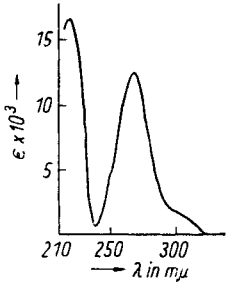
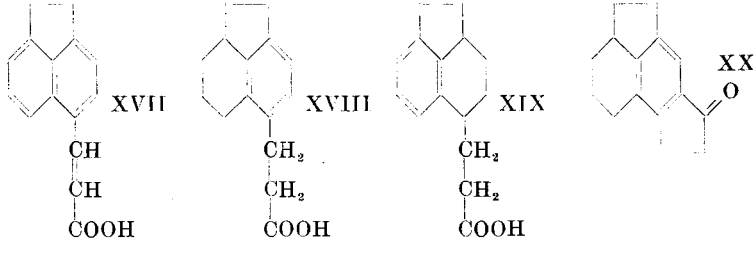


Fig. 10. 1,2,3,9a-Tetrahydro-3,4-aceperinaphthanon-(7) (in Äthanol)

Perinaphthenons-(7)[29a]). Während bei diesem die Hauptbanden (in Hexan) Maxima bei 246,5 mμ (ε = 21800) und 356 und 380 mμ (ε = 11700 bzw. 9100) haben, liegen die Maxima der Hauptbanden von XIV (in Äthanol) bei 256 und 262,5 mμ (ε = 20250 bzw. 20700) und 405—420 mμ (ε = 11900—12320).

1,2,3,9a-Tetrahydro-3,4-aceperinaphthanon-(7) (IX)

Bei der Reduktion der β-[Acenaphthyl-(5)]-acrylsäure (XVII) mit Natrium und Isoamylalkohol entsteht ein Gemisch von β-[6,7,8,8a-Tetrahydro-acenaphthyl-(5)]-propionsäure (XVIII) und



β-[2a,3,4,5-Tetrahydro-acenaphthyl-(5)]-propionsäure (XIX), aus dem in kristallisierter Form nur die Säure XVIII abgetrennt werden kann. Die Säure XVIII läßt sich durch Cyclisierung ihres Säurechlorids mit Zinntetrachlorid in das Keton XX überführen[25]).

[29]) Perinaphthenon-(7) hat eine CO-Valenzschwingungsbande bei 1637 cm^{-1} (fest, in Nujol) a); 4,5-Benz-cycloheptatrienon-(1) hat Banden bei 1639, 1624 und 1588 cm^{-1} (fest, in Nujol) b). a) N. H. Cromwell u. G. V. Hudson, J. Amer. chem. Soc. **75**, 872 (1953); b) G. A. Nicholls u. D. S. Tarbell, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4935 (1952).

Unter den gleichen Bedingungen wird aus dem öligen Säuregemisch (XVIII+XIX) (nach Abtrennung der kristallisierten Säure XVIII) ein nur schwer zu trennendes Keton-Gemisch erhalten, aus dem neben dem Keton XX noch das 1,2,3,9a-Tetrahydro-3,4-aceperinaphthanon-(7) (IX) isoliert werden kann.

Das Keton IX zeigt als α-Tetralon-Verbindung im IR eine CO-Valenzschwingungsbande bei 6,00 μ (1667 cm^{-1}) (fest, in KBr) (XX dagegen als α-Hydrindon-Verbindung 5,91 μ), Keton IX und sein Oxim weisen ferner γ-Schwingungsbanden bei 12,15 μ (823 cm^{-1}) bzw. 12,02 μ (832 cm^{-1}) auf, die dem 1,2,3,4-tetrasubstituierten Benzolring zuzuschreiben sind[30]. Seiner Konstitution entsprechend hat das UV-Spektrum (in Äthanol) Banden bei 220 mμ (ε = 16600), 268,5 mμ (12600) und 306 mμ (Inflexion, ε um 1500) (s. Fig. 10).

Herrn Prof. Dr. A. Butenandt danken wir herzlich für die Unterstützung und Förderung dieser Arbeit. Herrn Dr. U. Schiedt sind wir für die Diskussion der IR-Spektren zu Dank verpflichtet. Fräulein Dipl.-Phys. G. Fahrner und Herrn Dipl.-Chem. F. Wenzel danken wir für die Aufnahme der IR- bzw. UV-Spektren.

Beschreibung der Versuche

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit dem selbstregistrierenden IR-Spektrophotometer Perkin-Elmer-Modell 21. Die UV-Spektren wurden mit dem Beckman-Spektrophotometer Modell DU aufgenommen. Die Mikroanalysen wurden von Dr. A. Schoeller, Kronach (Oberfranken) ausgeführt. Sämtliche Schmelzpunkte unkorrigiert.

3,4-Aceperinaphthan (IIa)

1,5 g 3,4-Aceperinaphthanon-(7) (VII) (vom Schmp. 98—99°, s. u.) wurden mit 15 g amalgamiertem Zink in einer Mischung von 26 ccm Wasser und 13 ccm konz. Salzsäure mit einem Zusatz von 13 ccm Anisol[6]) 9 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. In Abständen von einer Stunde wurde je 1 ccm konz. Salzsäure hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde mehrfach mit Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten Benzolauszüge wurden zur Entfernung des Anisols der Wasserdampfdestillation unterworfen. Nach dem Erkalten wurde der Kolbenrückstand mit Benzol ausgeschüttelt. Der Rückstand der gewaschenen und getrockneten Benzol-Lösung (1,386 g dunkelgrünes Öl) wurde in Benzin-Lösung (stark blaugrün fluoreszierend) an Aluminiumoxyd chromatographiert. Der Rückstand der Benzin- und Benzin-Benzol(3:1)-Eluate ergab 1,18 g (84% d. Th.) grün gefärbtes kristallisiertes 3,4-Aceperinaphthan (IIa) (Rohprodukt), das nach Umlösen aus Benzin in farblosen Nadeln vom Schmp. 116 bis 118° kristallisierte. UV-Spektrum s. Fig. 1, IR-Spektrum s. Fig. 2.

$C_{15}H_{14}$	Ber.	C 92,74	H 7,26
	Gef.	» 92,67	» 7,30

Trinitrobenzolat, aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 143°.

[30]) Die Lage ist etwas kürzerwellig, als für 1,2,3,4-tetra-substituierte Benzole bisher angegeben worden ist, s. Fußnote [16]).

IR-Spektrum (fest in KBr): λν(as. NO_2) 6,50 μ (1530 cm^{-1}), λν(s. NO_2) 7,50 μ (1333 cm^{-1}), λν(C-N) (Dublett) 10,95 μ (913 cm^{-1}), λγ 11,90 μ (840 cm^{-1}) (stark), 12,19 μ (820 cm^{-1}) (weniger stark), 13,72 μ (729 cm^{-1}) und 14,05 μ (712 cm^{-1}).

6,7-Aceperinaphthan (IIb)

72,4 mg 4,5,6,6a-Tetrahydro-6,7-aceperinaphthanon-(4)[12]) (VII) vom Schmp. 83° wurden mit 5 g amalgamiertem Zink in einer Mischung von 2,6 ccm Wasser, 5 ccm Äthanol und 5,6 ccm konz. Salzsäure 10 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. In Abständen von 2 Stunden wurden noch 3-mal je 1,5 ccm konz. Salzsäure zugesetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Der Rückstand der gewaschenen und getrockneten Ätherlösung bildete 47 mg eines Öles, das ohne weitere Reinigung mit 15 mg 22-proc. Platin/Kohle-Katalysator[31]) zur Dehydrierung 30 Min. unter Kohlendioxyd auf 265° erhitzt wurde. Das Reaktionsprodukt wurde in wenig Benzin gelöst und diese Lösung an Aluminiumoxyd chromatographiert. Eluiert wurde mit Benzin und Benzin/Benzol 3:1 in kleinen Fraktionen. An kristallisierten Fraktions-Rückständen wurden 46 mg erhalten, die mehrfach aus Methanol umgelöst 6,7-Aceperinaphthan (IIb) vom Schmp. 83—85° ergaben (infolge der kleinen Substanzmenge evtl. noch nicht ganz rein). UV-Spektrum s. Fig. 3, IR-Spektrum s. Fig. 4.

1,2,3,9a-Tetrahydro-3,4-aceperinaphthan (IV)

466 mg 1,2,3,9a-Tetrahydro-3,4-aceperinaphthanon-(7) (s. u.) wurden mit 5 g amalgamiertem Zink in einer Mischung von 2 ccm Wasser, 4 ccm Äthanol und 5 ccm konz. Salzsäure 10 Stunden unter Rückfluß gekocht, dabei wurden in Abständen von 2 Stunden noch 3-mal je 1 ccm konz. Salzsäure zugesetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand (332 mg) wurde in Benzin-Lösung an Aluminiumoxyd (Woelm, alkalifrei) chromatographiert. Der Rückstand des Benzin-Eluates bildete 138 mg eines farblosen Öles, das nicht kristallisierte. UV-Spektrum s. Fig. 5, IR-Spektrum s. Fig. 6.

Dehydrierung des 1,2,3,9a-Tetrahydro-3,4-aceperinaphthans (IV)

138 mg vorstehend dargestellten Öles wurden mit 87 mg 22-proc. Platin/Kohle-Katalysator[31]) unter Stickstoff 30 Min. auf 265° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in wenig Benzin gelöst und diese Lösung an Aluminiumoxyd chromatographiert. Eluiert wurde mit Benzin und Benzin/Benzol (3:1). An kristallisierten Fraktions-Rückständen wurden 96 mg erhalten, die 2-mal aus Benzin umgelöst 3,4-Aceperinaphthan (IIa) vom Schmp. 108—109° ergaben. Dieses Präparat zeigte das gleiche UV- und IR-Spektrum wie ein authentisches Präparat vom Schmp. 116—117° und gab mit diesem keine Depression im Mischschmelzpunkt.

Die vereinigten Kristallisations-Mutterlaugen wurden noch einmal in Benzin-Lösung chromatographiert. Elution mit Benzin ergab als Rückstand 76 mg eines Kristallisates vom Schmp. 58—80°, das auf Grund des IR-Spektrums (s. Fig. 7) ein Gemisch von 3,4-Aceperinaphthan (IIa) und 6,7-Aceperinaphthan (IIb) darstellt.

Trinitrobenzolat. 60 mg dieses Kohlenwasserstoff-Gemisches und 68 mg Trinitrobenzol wurden in wenig Benzol gelöst, nach Zusatz von Benzin kristallisierte neben etwas Trinitrobenzol ein Trinitrobenzolat, das nach mehrfachem Umlösen

[31]) R. P. Lindsteadt u. S. L. S. Thomas, J. chem. Soc. [London] **1940**, 1127.

aus Äthanol Nadeln vom Schmp. 143° bildete: Trinitrobenzolat des 6,7-Aceperinaphthans. Mischschmelzpunkt mit Trinitrobenzolat des 3,4-Aceperinaphthans vom Schmp. 143°: Depression von mehr als 10°. IR-Spektrum (fest in KBr): $\lambda_{\nu(as.NO_2)}$: 6.50 μ (1539 cm^{-1}), $\lambda_{\nu(s.NO_2)}$ 7.50 μ (1333 cm^{-1}), $\lambda_{\nu(C\text{-}N)}$ Dublett 10.95 μ (913 cm^{-1}) $\lambda\gamma$ 11.89 μ (841 cm^{-1}), 12.22 μ (818 cm^{-1}), 12.75 μ (784 cm^{-1}), 12.96 μ (772 cm^{-1}), 13.72 μ (729 cm^{-1}) und 14.05 μ (712 cm^{-1}).

β-[Acenaphthyl-(5)]-propionsäure (XIII)

Eine Mischung von 14,94 g β-[Acenaphthyl-(5)]-acrylsäure (XVII), 200 ccm Methanol und 5 ccm konz. Schwefelsäure wurden auf dem Wasserbad am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Acrylsäure war nach etwa 2,5 Stunden vollkommen in Lösung gegangen. Nach 3,5 Stunden wurde die Lösung in Wasser gegossen und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen und getrocknet. Der Rückstand lieferte nach Umlösen aus Cyclohexan 12,3 g (77,5% d. Th.) β-[Acenaphthyl-(5)]-acrylsäure-methylester vom Schmp. 90—92° (nach [3]) Schmp. 104,4—105,4°, korr.). Aus den Mutterlaugen lassen sich weitere Anteile gewinnen.

Zur Hydrierung wurde eine Lösung von 12,3 g des Methylesters in 250 ccm frisch dest. Methanol nach Zusatz von 228 mg vorhydriertem Palladiumoxyd mit Wasserstoff geschüttelt. Die H_2-Aufnahme betrug 1300 ccm (ber. für 1 Mol 1240 ccm). Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde mit 10 g Kalilauge 2 Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Danach wurde die Lösung in Wasser gegossen und mit Äther zur Entfernung neutraler Anteile ausgeschüttelt. Die wäßrige, alkalische Lösung wurde angesäuert, wobei kristalline β-[Acenaphthyl-(5)]-propionsäure (XIII) ausfiel: 11,6 g vom Schmp. 188—189° (Ausbeute quantitativ) (nach [3]) Schmp. 191,7—192°, korr.).

3,4-Aceperinaphthanon-(7) (VII) *und 1'Oxo-4,5-cyclopenteno-acenaphthen* (XV)

2,1 g β-[Acenaphthyl-(5)]-propionsäure (XIII) vom Schmp. 188—189° wurden in 40 ccm thiophenfreiem Benzol durch Zusatz von 2,6 g Phosphorpentachlorid durch einstündiges Stehenlassen bei etwa 20° ins Säurechlorid übergeführt; dann wurde die Mischung in Eiswasser gekühlt und mit einer Lösung von 2,6 ccm Zinntetrachlorid in 5 ccm Benzol versetzt. Nach 1 Stunde bei 0° und $^1/_2$ Stunde bei etwa 20° wurde mit Eis und verd. Salzsäure zersetzt und mit Benzol ausgeschüttelt. Die benzolische Lösung wurde mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen und getrocknet. Der dunkelgrüne Rückstand der Benzollösung (2,05 g) wurde zur Entfernung gefärbter Nebenprodukte in Benzollösung durch eine kurze Säule von Aluminiumoxyd filtriert und die Säule mit Benzol gewaschen. Der Rückstand des Filtrats wurde nun in Benzin/Benzol-Lösung an Aluminiumoxyd chromatographiert. Eluiert wurde mit Benzin/Benzol-Gemischen (3:1, 1:1 und 1:3) und mit Benzol.

Die Benzin/Benzol-3:1-Fraktionen lieferten als Rückstand 961 mg 3,4-Aceperinaphthanon-(7) (VII) (50% d. Th.), das nach Umlösen aus Benzin schwach gelbliche Kristalle vom Schmp. 98—99° (nach [3]) Schmp. 103°, korr.) lieferte. (In einem anderen Ansatz wurden aus 7,1 g Säure 4,25 g (= 65% d. Th.) dieses Ketons erhalten.) UV-Spektrum s. Fig. 8, IR-Spektrum (fest in KBr): $\lambda_{\nu(CO)}$ 5.97 μ (1675 cm^{-1}) $\lambda\gamma$ 11.86 μ (843 cm^{-1}) und Nebenbande 12.17 μ (822 cm^{-1}).

Die Benzin/Benzol-1:1- und -1:3-Fraktionen lieferten nach Umlösen aus Benzol/Benzin 1'-Oxo-4,5-cyclopenteno-acenaphthen (XV) in farblosen Blättchen vom Schmp. 187—188°.

$C_{15}H_{12}O$	Ber.	C 86,50	H 5,81
	Gef.	» 86,10	» 5,91

4,5-Cyclopenteno-acenaphthen (XVI)

27,2 mg dieses Ketons XV ergeben bei der Reduktion nach Clemmensen (5 g amalgamiertes Zink, 3,3 ccm Äthanol, 1,75 ccm Wasser, 4 ccm und 3-mal 1 ccm konz. Salzsäure, 9 Stunden zum Sieden erhitzt), Chromatographie der Benzin-Lösung des Reaktionsproduktes an Aluminiumoxyd und Umkristallisieren aus Benzin 4,5-Cyclopenteno-acenaphthen (XVI) in Nadeln vom Schmp. 69°, die mit einem reinen Produkt vom Schmp. 72—74°[25]) im Mischschmp. keine Depression gaben.

3,4-Aceperinaphthenon-(7) (XIV) *und 1'-Oxo-4,5-cyclopenteno-acenaphthen* (XV)

Eine Lösung von 50 g Phosphorpentoxyd und 32 g 85-proc. Phosphorsäure[26]) wurden mit 2,1 g β-[Acenaphthyl-(5)]-propionsäure (XIII) versetzt und die Mischung durch Drehen des Kolbens über einer ferien Flamme auf etwa 150° erwärmt, bis die festen Partikel weitgehend geschmolzen waren und die Reaktionsmischung ziemlich homogen war (1—2 Min.). Sie wurde dabei zuerst dunkelrot, dann grün. Nach Abkühlen auf 100° wurde die Mischung unter häufigem Umschütteln 2 Stunden auf dem Wasserbad und zum Schluß noch einmal 1 Min. über freier Flamme erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die grüne Reaktionsmischung in Eis und Wasser gegossen, dann wurde mit Benzol und Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge wurden mit verd. Natronlauge, dann mit Wasser gewaschen und schließlich getrocknet. Der dunkelgrüne Rückstand dieser Lösung (1,0 g) wurde in Benzol/Benzin-Lösung an Aluminiumoxyd chromatographiert. Eluiert wurde mit Benzin/Benzol-Gemischen (3:1, 1:1 und 1:3) und Benzol.

Die Rückstände der Benzin/Benzol-3:1- und -1:1-Fraktionen lieferten nach Umlösen aus Benzol/Benzin (Tierkohle) 1'-Oxo-4,5-cyclopenteno-acenaphthen (XV) in farblosen Nadeln vom Schmp. 192—194°. UV-Spektrum s. Fig. 8.

$C_{15}H_{12}O$	Ber.	C 86,50	H 5,81
	Gef.	» 86,44	» 5,72

IR- und UV-Spektren dieses Präparates sind identisch mit denen des in Blättchen kristallisierten Präparats vom Schmp. 187—188° (s. o.). Beide Präparate geben im Mischschmp. keine Depression.

Die Rückstände der Benzin/Benzol-1:3- und der Benzol-Fraktionen ergaben nach Umlösen aus Benzol/Benzin (Tierkohle) 3,4-Aceperinaphthenon-(7) (XIV) in gelben Nadeln vom Schmp. 174° (Verfärbung ab 158°). UV-Spektrum s. Fig. 9.

$C_{15}H_{10}O$	Ber.	C 87,35	H 4,89
	Gef.	» 87,38	» 4,97

1,2,3,9a-Tetrahydro-3,4-aceperinaphthanon-(7) (IX)

7,8 g Säuregemisch (XVIII + XIX), das bei der Reduktion von β-[Acenaphthyl-(5)]-acrylsäure (XVII) mit Natrium und Isoamylalkohol nach Abtrennung der kristallisierten β-[6,7,8,8a-Tetrahydro-acenaphthyl-(5)]-propionsäure (XVIII) erhalten wurde[25]), wurden in 150 ccm thiophenfreiem Benzol durch Zusatz von 10 g Phosphorpentachlorid durch 1-stünd. Stehenlassen bei etwa 20° in die Säurechloride übergeführt. Dann wurde die Mischung in Eiswasser gekühlt und mit einer Lösung von 10 g Zinntatrechlorid in 50 ccm Benzol versetzt. Nach 1 Stunde bei 0° und $^1/_2$ Stunde bei etwa 20° wurde mit Eis und verd. Salzsäure zersetzt und mit Benzol ausgeschüttelt. Die benzolische Lösung wurde mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen und getrocknet. Der kristalline Rückstand der Benzol-Lösung (7,0 g) wurde in Benzin-Lösung an Aluminiumoxyd chromatographiert; eluiert wurde mit Benzin und Benzin/Benzol-Gemischen. Der Rückstand der Benzin-Fraktion lieferte nach häufigem Umkristallisieren aus

Benzin und Behandlung mit Tierkohle wenig 1,2,3,9a-Tetrahydro-3,4-aceperinaphthanon-(7) (IX) in kompakten Kristallen vom Schmp. 114—116°. (Im besten Falle wurden aus 21 g Ketongemisch 1,4 g dieses Ketons rein erhalten.) UV-Spektrum s. Fig. 10.

$C_{15}H_{16}O$	Ber. C 84,86	H 7,60
	Gef. » 84,80	» 7,43

Oxim. Eine Lösung von 50 mg Keton IX in 10 ccm Äthanol wurde mit Hydroxylaminacetat (dargestellt aus 60 mg Hydroxylamin-HCl und 100 mg wasserfreiem Natriumacetat) 4 Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Beim Einengen der Lösung kristallisierte das Oxim aus, das nach Umlösen aus Benzol und Benzol/Benzin in Nadelbüschel vom Schmp. 198—200° kristallisierte.

$C_{15}H_{17}ON$	Ber. C 79,26	H 7,54
	Gef. » 79,03	» 7,40

IR-Spektrum (fest in KBr): $\lambda\gamma = 12{,}15\ \mu$ (823 cm^{-1}) (intensivste Bande der Bandengruppe).

Aus den Kristallisationsmutterlaugen des Ketons IX und den anderen Fraktionen der Chromatogramme konnte in geringer Menge noch das in Nadeln kristallisierende 1'-Oxo-4,5-cyclopenteno-6,7,8,8a-tetrahydro-acenaphthen (XX) vom Schmp. 113—115° erhalten werden. Der weitaus größte Teil der Kristallfraktion stellte aber ein Gemisch der Ketone IX und XX dar, das meist ein Schmp.-Intervall zwischen 70 und 90° zeigte. Eine Mischung der Ketone IX und XX schmolz zwischen 76° und 88°.

Versuche zur Synthese des „Steranthrens", IV.[1]) 4-Phenyl-6,7-aceperinaphthan.

Von *Heinz Dannenberg*

(Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, Tübingen)

(Mit 3 Figuren im Text)

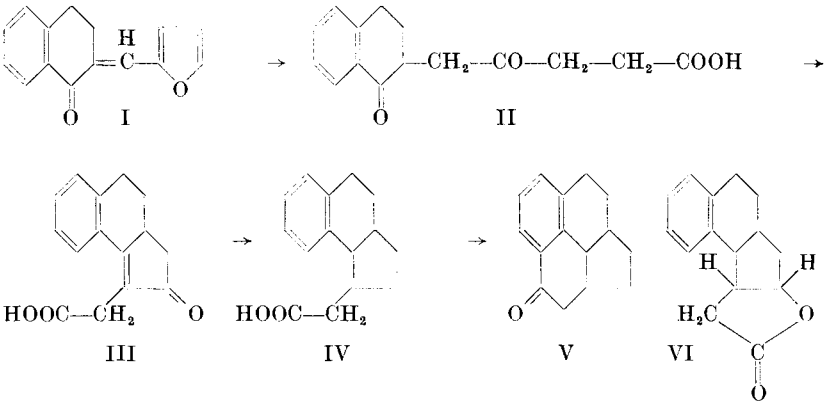
Das charakteristische Kennzeichen des hypothetischen Kohlenwasserstoffs „Steranthren" ist das Aceperinaphthan-System. Von geeigneten Verbindungen des Aceperinaphthans ausgehend sollte sich eine Synthese des Steranthrens durchführen lassen. Als günstiges Ausgangsmaterial erscheint dafür das 4,5,6,6a-Tetrahydro-6,7-aceperinaphthanon-(7)[2]) (V).

[1]) III. Mitteilung, Liebigs Ann. Chem. **585**, 1 (1954).

[2]) Zur Nomenklatur siehe III. Mitteilung dieser Reihe.

Dieses Keton läßt sich aus 2-Furfuryliden-tetralon-(1)[3] (I) in Anlehnung an die Methode von Robinson[4] zur Darstellung von 1,2-Cyclopenteno-phenanthren-Verbindungen darstellen. Der Reaktionsweg ist durch die Formeln I—V gekennzeichnet.

Die Aufspaltung des Furanringes in I mit Eisessig-Salzsäure liefert die γ-Oxo-δ-[1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-2]-valeriansäure (II) vom Schmp. 106—107° in einer Ausbeute von 35%. Das UV-Spektrum dieser Säure (Fig. 1) entspricht demjenigen des α-Tetralons. Durch innermolekulare Kondensation mit wäßrigem Alkali entsteht aus der Diketo-Säure II zu 82% die 3,3a,4,5-Tetrahydro-6,7-benzindenon-(2)-essigsäure-(1) (III)[5].



Das UV-Spektrum dieser Säure (Fig. 1) ist demjenigen des Benzalacetons[6], mit welchem es im chromophoren System übereinstimmt, sehr ähnlich. Die Säure III bildet einen Methylester, ein Semicarbazon und ein Oxim.

Die Hydrierung der Benzindenon-essigsäure III mit Palladiumoxyd in Äthanol bei Gegenwart von etwas konz. Schwefelsäure[7] führt unter Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff, wovon 2 Mol schnell, das 3. nur langsam aufgenommen werden, zur öligen 3a,4,5,7a-

[3] D. A. Peak, R. Robinson u. J. Walker, J. chem. Soc. [London] **1936**, 752.

[4] R. Robinson, J. chem. Soc. [London] **1938**, 1390; A. Koebner u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] **1938**, 1994.

[5] Die beiden Säuren II und III sind auf gleichem Wege auch von D. L. Turner [J. Amer. chem. Soc. **71**, 612 (1949)] dargestellt worden. Turner gibt für II den Schmp. 103—104° (Ausbeute 16%), für III eine Ausbeute von 35% an.

[6] A. Butenandt, H. Dannenberg u. D. von Dresler, Z. Naturforsch. **1**, 227 (1946).

[7] A. Butenandt, H. Dannenberg u. D. von Dresler, Z. Naturforsch. **4b**, 69 (1949).

Tetrahydro-6,7-benzindan-essigsäure-(1) (IV), die ohne weitere Reinigung bei der Cyclisierung ihres Säurechlorids mit Zinntetrachlorid in Benzol zu 56% (bezogen auf III) das 4,5,6,6a-Tetrahydro-6,7-aceperinaphthanon-(4) (V) ergibt. Die UV-Absorptionsbanden dieses Ketons (Fig. 1) sind gegenüber denjenigen der Säure II infolge der vermehrten Substitution am Benzolring nach Rot verschoben. Als Nebenprodukt der Ringschlußreaktion wurde in einigen Fällen das Lakton der 3a,4,5,7a-Tetrahydro-6,7-benzindanol-(2)-essigsäure-(1) (VI) vom Schmp. 167—168° erhalten, das durch unvollständige Hydrierung der Benzindenon-essigsäure III entstanden sein dürfte. Von der Verbindung VI läßt sich weder ein Oxim, noch ein Acetat darstellen sie löst sich nicht in kalter, wohl aber in heißer wäßriger Natronlauge.

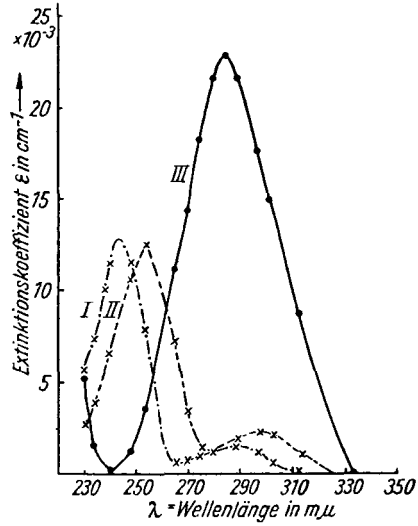


Fig. 1. UV-Spektren
I: Substanz II
II: Substanz V
III: Substanz III

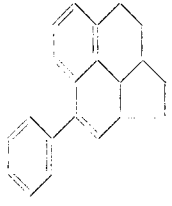
Das4,5,6,6a-Tetrahydro-6,7-aceperinaphthanon-(4) (V) liefert bei der Umsetzung mit Phenyl-magnesium-bromid nach Grignard und anschließender Wasserabspaltung 4-Phenyl-6,6a-dihydro-6,7-aceperinaphthan (VII), das auch nach mehrfacher Chromatographie an Aluminiumoxyd nicht kristallisiert erhalten werden konnte. Bei der Dehydrierung dieses Kohlenwasserstoffs mit Platin-Kohle bei 300° bildet sich ein Phenyl-aceperinaphthan, das ich für das 4-Phenyl-6,7-aceperinaphthan (VIIIa) halte. Eine andere Lage des aromatischen Systems im Aceperinaphthan-Anteil ist weniger wahrscheinlich, und zwar aus zwei Gründen:

1. Bei der Entstehung von Phenyl-perinaphthan-Verbindungen bildet sich das konjugierte System bevorzugt aus; so entstehen aus dem Phenyl-perinaphthan-Derivat IX nur die beiden Isomeren X und XI, in denen die Ringe B und C bzw. A und C aromatisch sind, während die formal bevorzugte Verbindung XII mit dem Naphthalin-System in den Ringen A und B nicht gebildet wird[8]); ferner geht das Methoxy-phenyl-perinaphthan XIII bereits unter milden

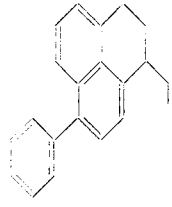
[8]) L. F. Fieser u. M. D. Gates, jr., J. Amer. chem. Soc. **62**, 2335 (1940).

Bedingungen unter Entmethylierung und Wasserstoffwanderung in das Phenyl-perinaphthanon XIV über[9]).

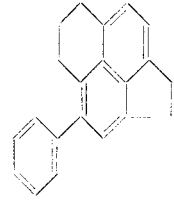
2. Die Dehydrierung von Tetrahydro-aceperinaphthanen zeigt, daß von den beiden möglichen Anordnungen des Naphthalin-



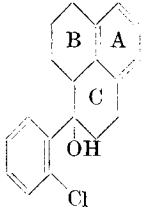
VII



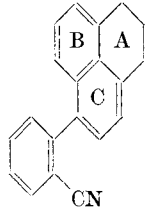
VIIIa



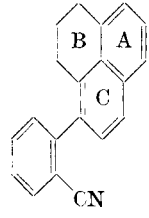
VIIIb



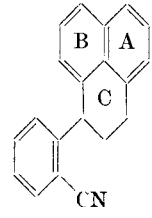
IX



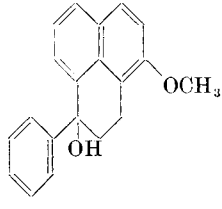
X



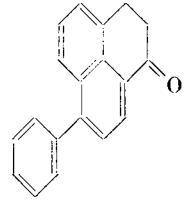
XI



XII



XIII



XIV

Systems im Aceperinaphthan keine eindeutig bevorzugt ist[10]), und daher ist es unwahrscheinlich, daß bei der Dehydrierung von VII zu VIII Wasserstoffwanderung unter Bildung von VIIIb eintritt.

Aus dem UV-Spektrum des Kohlenwasserstoffs VIII (Fig. 2) kann keine eindeutige Entscheidung zwischen VIIIa und VIIIb getroffen werden. VIIIa enthält das chromophore System des 1-Phenyl-naphthalins, VIIIb dasjenige des 2-Phenyl-naphthalins. Im Vergleich zum Spektrum des 1-Phenyl-naphthalins[11]) ist das-

[9]) G. M. Badger, W. Carruthers u. J. W. Cook, J. chem. Soc. [London] **1949**, 1768.

[10]) Siehe III. Mitteilung; vorst. Arbeit.

[11]) R. A. Friedel, M. Orchin u. L. Reggel, J. Amer. chem. Soc. **70**, 199 (1948).

jenige des Kohlenwasserstoffs VIII stark nach Rot verschoben, was durch die 3-fache Alkyl-Substitution am Naphthalin-System bedingt sein kann. Mit dem Spektrum des 2-Phenyl-naphthalins[11]) stimmt das Spektrum des Kohlenwasserstoffs VIII in der Hauptbande bei 249 mμ überein; 2-Phenylnaphthalin zeigt aber noch eine Bande hoher Intensität bei 212 mμ, die im Spektrum von VIII fehlt, wodurch die Struktur VIIIb weniger wahrscheinlich wird.

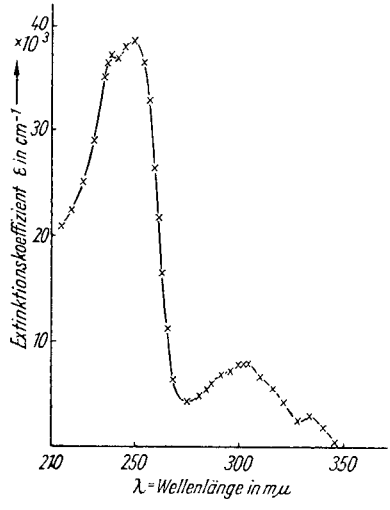


Fig. 2. 4-Phenyl-6,7-aceperinaphthan (VIIIa)

Im IR-Spektrum (fest in KBr) des Kohlenwasserstoffs VIII (Fig. 3) treten Banden von γ-Schwingungen bei 11,31 μ (884 cm^{-1}), 12,32 μ (812 cm^{-1}), 12,98 μ (771 cm^{-1}), 14,05 μ (712 cm^{-1}) und 14,22 μ (703 cm^{-1}) auf, deren Zuordnung zu bestimmten Substitutionstypen[12]) aber nicht getroffen werden kann, da ein Naphthalin-System vorliegt.

Bei der Bildung des 4-Phenyl-6,7-aceperinaphthans (VIIIa) durch Dehydrierung von VII wird eine in Lösung leuchtend hellgrün fluoreszierende Verunreinigung beobachtet, die bei der Chromatographie des Reaktionsproduktes an Aluminiumoxyd in der obersten Schicht der Säule zurückgehalten wird. Grün fluoreszierende Nebenprodukte wurden auch in anderen Fällen beobachtet, wenn Verbindungen mit teilweise hydriertem Aceperinaphthan-System dehydriert

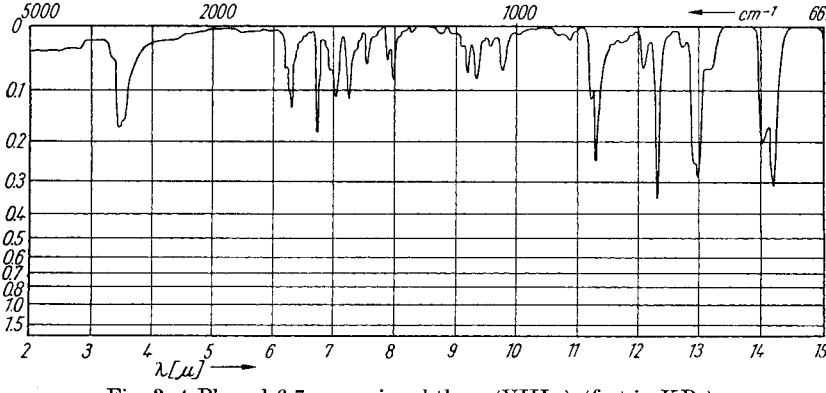


Fig. 3. 4-Phenyl-6,7-aceperinaphthan (VIIIa) (fest in KBr)

[12]) H. Dannenberg, U. Schiedt u. W. Steidle Z. Naturforschung 8b 269 (1953).

wurden. Eine Isolierung dieser fluoreszierenden Produkte ist bisher noch in keinem Falle geglückt.

Herrn Prof. Dr. A. Butenandt danke ich herzlich für die Förderung und Unterstützung der vorliegenden Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Die Aufnahme der UV-Spektren erfolgte mit dem Doppelmonochromator nach R. Pohl (da als Lichtquelle eine Quecksilberdampflampe diente, konnte die Messung nur bei den Wellenlängen des Quecksilberdampf-Spektrums durchgeführt werden, wodurch die Absorptionsbanden nur in groben Umrissen erhalten werden können). Das UV-Spektrum des Kohlenwasserstoffs VIII wurde mit dem Beckman-Spektrophotometer, Modell DU, aufgenommen, das IR-Spektrum mit dem selbstregistrierenden Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Model 21. Die Analysen wurden zum Teil als Halbmikro-bestimmungen selbst vorgenommen, zum Teil als Mikrobestimmungen von Dr. A. Schoeller, Kronach (Oberfranken) ausgeführt.

γ-Oxo-δ-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-naphthyl-2)-valeriansäure (II)

17 g β-Furfuryliden-α-tetralon[3]) (I) wurden in 170 ccm Äthanol gelöst und mit 40 ccm konz. Salzsäure 16 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel i. V. weitgehend abdestilliert, und der dunkelbraune, teerige Rückstand wurde mit einer Mischung von 50 ccm konz. Salzsäure, 50 ccm Eisessig und 100 ccm Wasser 2 Stunden ausgekocht. Die siedend heiße Lösung wurde vom Rückstand abgegossen. Beim Abkühlen kristallisierte aus ihr die Säure II. Der teerige Rückstand wurde mit der Mutterlauge wiederum ausgekocht und dieses wurde 3-4mal wiederholt, wobei jedesmal 10 ccm konz. Salzsäure zugesetzt wurden. Insgesamt wurden erhalten 8,7 g rohe Säure, davon 1,7 g beim Verdünnen der zum Auskochen verwendeten Lösung mit Wasser. Nach Umlösen aus Essigester betrug die Ausbeute 7 g reine Säure (II) in Nadeln oder Blättchen vom Schmp. 106—107° (35,5% d. Th.). UV-Spektrum s. Fig. 1

$C_{15}H_{16}O_4$	Ber.	C 69,22	H 6,20
	Gef.	» 69,58	» 6,25

3,3a,4,5-Tetrahydro-6,7-benzindenon-(2)-essigsäure-(1) (III)

4 g Säure II wurden in einer Lösung von 8 g Kaliumhydroxyd in 400 ccm Wasser 1 Stunde am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung filtriert und dann mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Die zuerst ölig ausfallende Säure kristallisierte nach einiger Zeit; sie wurde abfiltriert und lieferte nach Umlösen aus Methanol 3,05 g der Säure III vom Schmp. 176—177° (Ausbeute 82% d. Th.). UV-Spektrum s. Fig. 1

$C_{15}H_{14}O_3$	Ber.	C 74,36	H 5,82
	Gef.	» 74,37	» 5,15

Aus den Mutterlaugen lassen sich durch Verestern mit 2,5-proc. methylalkoholischer Salzsäure und durch chromatographische Reinigung des entstandenen Esters an Aluminiumoxyd in Benzin/Benzol (1:1) weitere Anteile der Säure in Form des Methylesters vom Schmp. 100—102° gewinnen. Der Ester läßt sich aus Aceton umkristallisieren.

Semicarbazon. 154 mg Säure wurden mit Semicarbazid-acetat (aus 202 mg Semicarbazid-HCl und 252 mg Natriumacetat) in 10 ccm Äthanol auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt, dabei beginnt das Semicarbazon schon nach kurzer Zeit auszukristallisieren. Nach 2 Stunden wurde es abfiltriert (119 mg). Da das Semicarbazon in allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln beinahe unlöslich war, wurde es in wenig wäßriger 1n-Natronlauge gelöst und durch Ansäuern mit verd. Essigsäure daraus wieder ausgefällt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, getrocknet und mit Äthanol ausgekocht. Das Semicarbazon schmolz bei 232—234° u. Zers.

$C_{16}H_{17}O_3N_3$	Ber. C 64,20	H 5,73
	Gef. » 64,73	» 6,13

Das *Oxim* wurde auf die übliche Weise hergestellt. Es kristallisierte aus verd. Methanol in Nädelchen, die bei 171—172° u. Zers. schmolzen.

3a,4,5,7a-Tetrahydro-6,7-benzindan-essigsäure-(1) (IV)

3,66 g der Säure III wurden in 60 ccm Äthanol mit 900 mg vorhydriertem Palladiumoxyd unter Zusatz von 3 ccm konz. Schwefelsäure hydriert. 2 Moleküle Wasserstoff wurden schnell (innerhalb von 2 Stunden) aufgenommen, das dritte Molekül langsam (innerhalb von 5 Stunden). Die Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert, in Wasser gegossen und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mit verd. Kalilauge ausgeschüttelt, dann mit Wasser neutral gewaschen; sie enthält gebildeten Ester. Der Rückstand der ätherischen Lösung wurde zur Verseifung mit 1n-methylalkoholischer Kalilauge 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Die alkalischen Lösungen wurden vereinigt, angesäuert und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde neutral gewaschen und getrocknet; ihr Rückstand ergab 3,59 g ölige Säure IV, die nicht zur Kristallisation zu bringen war.

4,5,6,6a-Tetrahydro-6,7-aceperinaphthanon-(4) (V)

3,59 g vorstehend beschriebener öliger Säure (IV) wurde in 20 ccm thiophenfreiem Benzol gelöst und mit 7 g PCl_5 versetzt. Nach 1 Stunde bei 18° wurde unter Eiskühlung und Umschütteln eine Lösung von 5 ccm Zinntetrachlorid in 20 ccm Benzol zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 2 Stunden bei 0° gehalten, dann in Eiswasser gegossen, mit Salzsäure zersetzt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mit verd. Kalilauge und Wasser gewaschen und getrocknet. Der Rückstand der ätherischen Lösung betrug 2,81 g kristallisierter Neutralanteile (85% d. Th.). Zur Reinigung wurden diese in Benzin gelöst und an einer Säule von Aluminiumoxyd chromatographiert; anschließend wurde mit Benzin/Benzol (3:1) und Benzol eluiert. Der Rückstand der Benzin/Benzol-Fraktion ergab nach Umlösen aus Methanol 1,85 g des Ketons V in Prismen vom Schmp. 82° (56% d. Th.). Die reinsten Fraktionen schmolzen bei 85°. UV-Spektrum s. Fig. 1

$C_{15}H_{16}O$	Ber. C 84,86	H 7,60
	Gef. » 84,62, 85,32	» 7,11, 7,84

Die Benzol-Fraktion ergab beim Umlösen aus Aceton neben wenig Keton vom Schmp. 82° noch ein Kristallisat in Prismen vom Schmp. 167—168°.

$C_{15}H_{16}O_2$	Ber. C 78,93	H 7,07
	Gef. » 79,05	» 7,43

Diese Verbindung gibt weder ein Acetat noch ein Oxim, ist unlöslich in kalter, aber löslich in heißer wäßriger Natronlauge. Beim Ansäuern dieser Lösung wurde sie unverändert zurückerhalten. Verhalten und Zusammensetzung sprechen für das Lakton der Formel VI.

4-Phenyl-6,6a-dihydro-6,7-aceperinaphthan (VII)

Aus 185 mg Magnesium und 1,2 g Brombenzol wurde in Äther eine Grignard-Lösung hergestellt. Zu dieser Lösung wurde langsam unter Umschütteln eine Lösung von 1,0 g des Ketons V in Äther getropft. Die Reaktionsmischung wurde 4 Stunden zum Sieden erhitzt, dann in Wasser gegossen, mit Salzsäure zersetzt und ausgeäthert. Der Rückstand der ätherischen Lösung betrug 1,40 g eines hellen Öles, das ohne weitere Reinigung in 20 ccm abs. Benzol mit 5 ccm $POCl_3$ 30 Min. zum Sieden erhitzt wurde. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung mit Eis und Wasser zersetzt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen und getrocknet; ihr Rückstand stellte 1,25 g eines hellen Öles dar, das in Benzin-Lösung an Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. Der Rückstand des Benzin-Eluates kristallisierte nicht. Auch eine nochmalige Reinigung durch Chromatographie an Aluminiumoxyd ergab keine Kristallisate.

Ausbeute 989 mg farbloses Öl (VII).

$C_{21}H_{20}$	Ber.	C 92,60	H 7,40
	Gef.	» 92,08	» 7,50

4-Phenyl-6,7-aceperinaphthan (VIIIa)

613 mg des vorstehend beschriebenen öligen Kohlenwasserstoffs VII wurden mit 309 mg Platin-Kohle in CO_2-Atmosphäre 20 Min. auf 300° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsprodukt mit Benzol ausgezogen, die Benzol-Lösung filtriert und eingedampft. Der Rückstand (526 mg) wurde in Benzin gelöst und an Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Benzin-Lösung war vor dem Chromatographieren dunkelbraun und zeigte eine leuchtend hellgrüne Fluoreszenz. Der fluoreszierende Bestandteil wurde in der obersten Schicht der Aluminiumoxydsäule festgehalten. Das Benzin-Eluat war farblos, und sein Rückstand lieferte nach Umlösen aus wenig Hexan oder Aceton in Nadeln kristallisierendes 4-Phenyl-6,7-aceperinaphthan (VIIIa) vom Schmp. 147—148°. Unter der Einwirkung von Luft färbt sich der Kohlenwasserstoff nach einiger Zeit grün. Das grüne, wahrscheinlich durch Oxydation entstandene Produkt läßt sich nur schwer durch Umkristallisieren wieder entfernen, leicht aber durch Filtration der Benzin-Lösung durch eine kleine Schicht Aluminiumoxyd. UV-Spektrum s. Fig. 2 IR-Spektrum s. Fig. 3

$C_{21}H_{18}$	Ber.	C 93,29	H 6,71
	Gef.	» 93,36	» 6,67

Ein Trinitrobenzolat konnte von dem Kohlenwasserstoff nicht erhalten werden.

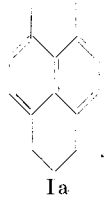
Versuche zur Synthese des „Steranthrens", V[1]). Versuche zur Darstellung isomerer Benz-aceperinaphthane

Von *Heinz Dannenberg* und *Dorothee Dannenberg-von Dresler*

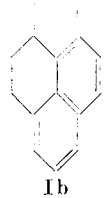
(Aus dem Max-Planck-Institut für Biochemie, Tübingen)

(Mit 3 Figuren im Text)

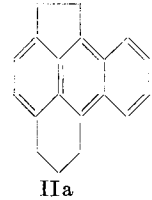
In der 3. Mitteilung[2]) ist die Darstellung der beiden Aceperinaphthane (Ia und b) beschrieben worden; ferner ist dort gezeigt worden, daß keine der beiden Anordnungen des Naphthalin-Systems im Aceperinaphthan eindeutig bevorzugt ist. Im Hinblick auf die beiden möglichen Anordnungen des aromatischen Systems im hypothetischen Kohlenwasserstoff „Steranthren" (1,2-Benzanthracen- bzw. 3,4-Benzphenanthren-Form) interessierte die Darstellung der beiden isomeren Benz-aceperinaphthane IIa und IIb und das Verhalten von teilweise hydrierten Verbindungen mit diesem Ringsystem bei der Dehydrierung.



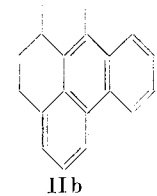
Ia



Ib



IIa



IIb

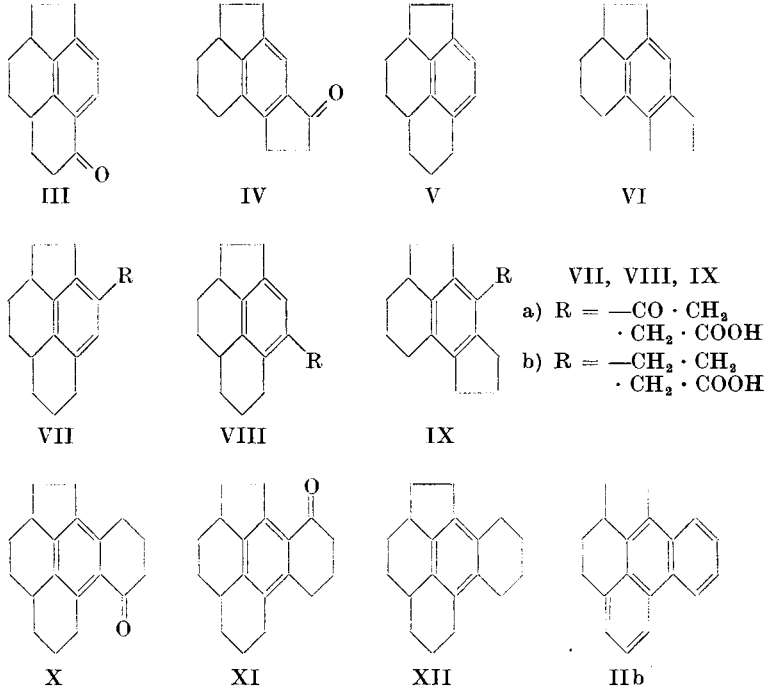
Als zweckmäßiges Ausgangsmaterial für die Synthese von Benz-aceperinaphthanen erschien uns das 1,2,3,9a-Tetrahydro-3,4-aceperinaphthanon-(7) (III). Dieses Keton entsteht zusammen mit 1-Oxo-4,5-cyclopenteno-6,7,8,8a-tetrahydro-acenaphthen (IV) bei der Cyclisierung des bei der Reduktion von β-[Acenaphthyl-(5)]-acrylsäure mit Natrium und Isoamylalkohol zu erhaltenden Gemisches von β-[2a,3,4,5-Tetrahydro-acenaphthyl-(5)]- und β-[6,7,8,8a-Tetrahydro-acenaphthyl-(5)]-propionsäure[3]). Da das Gemisch der Ketone III und IV nur sehr schwer zu trennen ist[2]), wurde als Ausgangsmaterial nicht das reine Keton III, sondern das bei der Cyclisierung anfallende Gemisch III und IV verwendet, da, wie der

[1]) IV. Mitteilung, Liebigs Ann. Chem. **585**, 15 (1954).

[2]) Liebigs Ann. Chem. **585**, 1 (1954).

[3]) H. Dannenberg u. D. Dannenberg-von Dresler, Z. Naturforsch. **8b**, 165 (1953).

Reaktionsweg zeigt, die Reaktionsprodukte des Ketons IV die Umsetzungsprodukte des Ketons III nur bis zur Stufe der Buttersäuren (VIIb — IXb) begleiten können.



Clemmensen-Reduktion des Keton-Gemisches III und IV liefert ein Gemisch der Kohlenwasserstoffe V[2]) und VI[3]), die bei der Kondensation mit Bernsteinsäureanhydrid nach Friedel-Crafts mit Aluminiumchlorid zu 85,8% ein Gemisch der γ-Ketosäuren VIIa, VIIIa und IXa ergeben, das zum Teil kristallisiert. Die Reduktion des γ-Ketosäure-Gemisches nach Clemmensen zu den Buttersäuren VIIb, VIIIb und IXb gelingt glatt und in guter Ausbeute (84%), wenn man dem Reaktionsgemisch, entsprechend der Variante von Hewett[4]), Anisol zusetzt. Die Clemmensen-Reduktion des γ-Ketosäure-Gemisches VIIa — IXa nach der von Martin[5]) angegebenen Modifikation gelang nicht, und die Reduktion nach Huang-Minlon[6]) mit Hydrazinhydrat und Kalilauge in

[4]) J. chem. Soc. [London] **1936**, 596.
[5]) J. Amer. chem. Soc. **58**, 1438 (1936).
[6]) J. Amer. chem. Soc. **68**, 2487 (1946).

Diäthylenglykol liefert nur Ausbeuten von etwa 50% des Buttersäure-Gemisches VIIb, VIIIb und IXb. Ähnliche Erfahrungen sind auch schon bei der Reduktion der reinen Ketosäure IXa zur entsprechenden Buttersäure IXb gemacht worden[3]).

Bei der Reduktion des γ-Ketosäure-Gemisches VIIa bis IXa nach Huang-Minlon entsteht als Nebenprodukt ein Neutralstoff der Zusammensetzung $C_{19}H_{22}ON_2$. Wir möchten annehmen, daß es sich bei diesem Stoff um eines der drei möglichen 6-Oxo-1,4,5,6-tetrahydro-pyridazine handelt, für das auf Grund von UV- und IR-Spektrum Formel XIII am wahrscheinlichsten erscheint. Darauf soll hier nicht näher eingegangen werden.

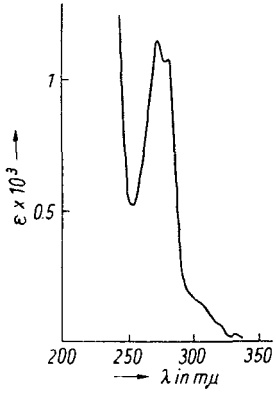


Fig. 1. Octahydro-1,2-benz-3,4-aceperinaphthan (XII) (in Äthanol)

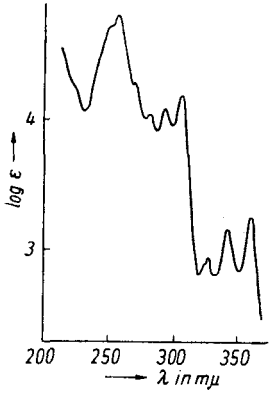
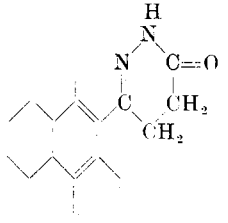


Fig. 2. 4,5-Benz-6,7-aceperinaphthan (IIb) (in Äthanol)

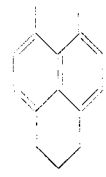
Bei der Ringschlußreaktion der Säurechloride der Buttersäuren VIIb — IXb mit Zinntetrachlorid können nur die Chloride der Buttersäuren VIIb und VIIIb Ketone liefern, nicht dagegen das Chlorid der Buttersäure IXb, da bei diesem neben der Seitenkette kein Wasserstoffatom mehr am Benzolring steht. Man erhält bei der Aufarbeitung der Cyclisierungsreaktion in den Neutralanteilen ein Gemisch der Ketone X und XI und in der Säurefraktion die γ-[4,5-Cyclopenteno-6,7,8,8a-tetrahydro-acenaphthyl-(3)]-buttersäure[3]) (IXb).

Die Reduktion des Gemisches der Ketone X und XI nach Clemmensen führt zu einem kristallisierten Kohlenwasserstoff, dem 1',2',3',4',4,5,6,6a-Octahydro-1,2-benz-3,4-aceperinaphthan (XII), der durch sein UV-Spektrum (Fig. 1) charakterisiert wurde. Das IR-Spektrum des Kohlenwasserstoffs weist als das eines 6-fach substituierten Benzolderivats keine γ-Schwingungsbanden

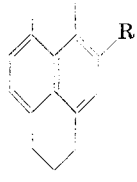
zwischen 11 und 15 μ auf. Bei der Dehydrierung des Kohlenwasserstoffs XII mit Platin-Kohle-Katalysator bei 265° entsteht ausschließlich die Verbindung mit dem Phenanthren-System, das 4,5-Benz-6,7-aceperinaphthan (IIb). Zum Unterschied vom Aceperinaphthan, bei dem die Verbindungen mit den beiden möglichen Anordnungen des Naphthalin-Systems bei der Dehydrierung der entsprechenden Tetrahydroverbindung nebeneinander entstehen[2]), ist bei Angliederung eines weiteren Sechsringes an das



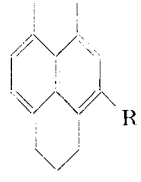
XIII



XIV

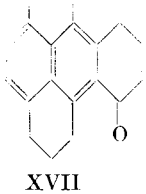


XV

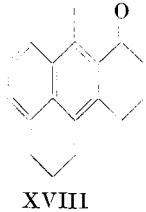


XVI

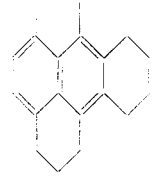
XV, XVI
a) R = —CO · CH_2 · CH_2 · COOH
b) R = —CH_2 · CH_2 · CH_2 · COOH



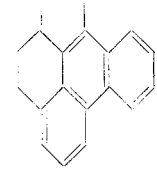
XVII



XVIII



XIX



IIb

Aceperinaphthan-System eine Anordnung, nämlich das Phenanthren-System, eindeutig bevorzugt.

Die Konstitution des *4,5-Benz-6,7-aceperinaphthans* (IIb) geht aus seinem UV- und IR-Spektrum hervor.

Das UV-Spektrum (Fig. 2) entspricht in seiner Struktur und in der Intensität der Banden demjenigen des Phenanthrens. Das IR-Spektrum (Fig. 3) weist im Gebiet der γ-Schwingungen ein Banden-Dublett bei 13,25 μ (755 cm^{-1}) und

13,37 μ (748 cm^{-1}) (1,2-disubstituierter Benzolring) und eine Bande bei 13,03 μ (767 cm^{-1}) (1,2,3-trisubstituierter Benzolring)[7]) auf.

Das 1,2-Benz-3,4-aceperinaphthan (IIa) mit der Anthracen-Anordnung des aromatischen Systems sollte sich bevorzugt bilden bei der Dehydrierung des 1',2',3',4'-Tetrahydro-1,2-benz-3,4-aceperinaphthans (XIX), bei dem schon 2 aromatische Ringe in der dem Anthracen-System IIa entsprechenden Art festgelegt sind. Das ist aber wider Erwarten nicht der Fall. Unter den an-

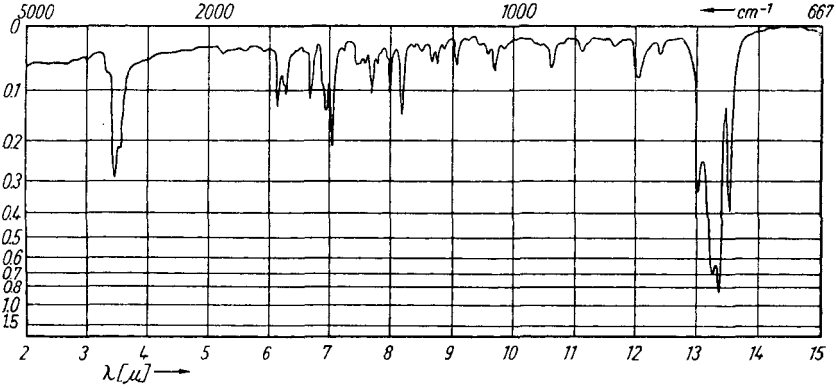


Fig. 3. 4,5-Benz-6,7-aceperinaphthan (IIb) (fest in KBr)

gewendeten Dehydrierungsbedingungen (Platin-Kohle-Katalysator, 265°) erfolgt Wasserstoffwanderung, und als einziges kristallisiertes Reaktionsprodukt kann nur wieder, wenn auch in schlechterer Ausbeute als bei der Dehydrierung von XII, das 3,4-Benz-6,7-aceperinaphthan (IIb) gefaßt werden, das identisch ist mit dem bei der Dehydrierung von XII erhaltenen Präparat (UV- und IR-Spektrum, Mischschmp.). Das Phenanthren-System ist im Benz-aceperinaphthan also bei den untersuchten Dehydrierungs-Reaktionen derartig bevorzugt, daß es sich nicht nur bildet, wenn das Ausgangsmaterial diese Möglichkeit bietet (XII → IIb), sondern daß zu seiner Bildung sogar Wasserstoffwanderung stattfindet (XIX → IIb).

Die Synthese des Kohlenwasserstoffs XIX (Reaktionsfolge XIV bis XIX) erfolgte in Analogie zur Synthese des Kohlenwasserstoffs XII. Umsetzung von 3,4-Aceperinaphthan[8]) [2]) führt zu

[7]) Vgl. die Untersuchungen an Methylhomologen des 1,2-Cyclopenteno-phenanthrens: H. Dannenberg, U. Schiedt u. W. Steidle, Z. Naturforsch. **8b**, 269 (1953).

[8]) L. F. Fieser u. J. E. Jones, J. Amer. Soc. chem. **64**, 1666 (1942).

einem öligen Gemisch der beiden γ-Ketosäuren XVa und XVIa, das ohne weitere Reinigung nach Clemmensen unter Zusatz von Anisol zu den Buttersäuren XVb und XVIb (IR-Spektrum in Chloroform: Bande der CO-Valenzschwingung der Carboxylgruppe bei 5,85 μ [1709 cm^{-1}]) reduziert wird. Die Cyclisierungsreaktion liefert ein öliges Gemisch der Ketone XVII und XVIII. Das UV-Spektrum dieses Keton-Gemisches zeigt die für β-Naphthyl-Ketone charakteristische Struktur, das IR-Spektrum (in Chloroform) eine dem α-Tetralon entsprechende CO-Valenzschwingungsbande bei 5,99 μ (1669 ccm^{-1}). Anschließende Reduktion des Keton-Gemisches XVII und XVIII führt zum 1',2',3',4'-Tetrahydro-1,2-benz-3,4-aceperinaphthan (XIX), das auch nach Chromatographie an Aluminiumoxyd nicht zur Kristallisation zu bringen war.

Herrn Prof. Dr. A. Butenandt danken wir herzlich für die Unterstützung und Förderung der vorliegenden Arbeit. Herrn Dr. U. Schiedt sind wir für die Diskussion der IR-Spektren zu Dank verpflichtet. Fräulein Dipl.-Phys. G. Fahrner und Herrn Dipl.-Chem. F. Wenzel danken wir für die Aufnahme der IR- bzw. UV-Spektren.

Beschreibung der Versuche

Die UV-Absorptionsspektren wurden mit dem Beckman-Spektrophotometer, Modell DU, aufgenommen. Die Aufnahme der IR-Absorptionsspektren erfolgte mit dem selbstregistrierenden IR-Spektrophotometer Perkin-Elmer, Modell 21. Zur Aufnahme von IR-Spektren von Verbindungen in festem Zustand, gepreßt in KBr, vgl. [9]). Die Mikroanalysen wurden von Dr. A. Schoeller, Kronach (Oberfranken) durchgeführt.

1'-Oxo- und 4'-Oxo-1', 2', 3', 4',4,5,6,6a-octahydro-1,2-benz-3,4-aceperinaphthan (X und XI)

6,3 g Gemisch der Ketone III und IV (Schmp. 76—88°) wurde mit 75 g amalgamiertem Zink, in einer Mischung von 26 ccm Wasser, 50 ccm Äthanol und 56 ccm konz. Salzsäure 10 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt, außerdem wurden in Abständen von 2 Stunden je 15 ccm Salzsäure zugefügt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Die neutral gewaschene und getrocknete Ätherlösung ergab als Rückstand 5,98 g öliges Gemisch der Kohlenwasserstoffe V und VI.

Eine auf 0° abgekühlte Mischung dieses Kohlenwasserstoff-Gemisches, 6 g Bernsteinsäureanhydrid und 50 ccm Nitrobenzol wurden mit einer Lösung von 12 g wasserfreiem Aluminiumchlorid in 50 ccm Nitrobenzol versetzt. Nach 48 Stunden wurde die Reaktionsmischung mit Eis und Salzsäure zersetzt und mit Wasserdampf destilliert, bis alles Nitrobenzol abgetrieben war. Die wäßrige Lösung wurde 3-mal mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt. Die wäßrige Lösung wurde an-

[9]) U. Schiedt u. H. Reinwein, Z. Naturforsch. **7b**, 270 (1952), und U. Schiedt, Z. Naturforsch. **8b**, 66 (1953).

gesäuert und ausgeäthert. Rückstand 7,74 g (85,8% d. Th.) eines Öles, das zum Teil kristallisierte: Mischung der γ-Ketosäuren VIIa, VIIIa und IXa.

IR-Spektrum (in CCl_4): λV(CO) der Carboxylgruppe: 5,85 μ (1709 cm^{-1}), λV(CO) der Ketogruppe: 5,95 μ (1681 cm^{-1}).

a) Reduktion nach Huang-Minlon

1,36 g vorstehend beschriebenen γ-Ketosäure-Gemisches, 920 mg festes Ätzkali, 100 ccm Diäthylenglykol und 3,4 ccm 85-proc. Hydrazinhydrat wurde 1 Stunde auf 160—180° erhitzt; danach wurde die Temperatur langsam erhöht, bis gebildetes Wasser und überschüssiges Hydrazinhydrat abdestilliert waren, und schließlich wurde noch 3 Stunden auf 210—220° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung in Wasser gegossen, dann wurde zur Entfernung von Neutralanteilen 3-mal mit Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand dieses Äthers betrug 514 mg (s. u.). Die wäßrige Lösung wurde mit verd. Salzsäure angesäuert und wiederum mehrfach ausgeäthert. Der Rückstand dieser vereinigten, neutral gewaschenen und getrockneten Ätherauszüge lieferte 629 mg (48,5% d. Th.) des z. T. kristallisierenden Gemisches der Buttersäuren VIIb, VIIIb und IXb, das nicht weiter aufgetrennt, sondern als solches weiterverarbeitet wurde.

IR-Spektrum (in CCl_4): λV(CO) der Carboxylgruppe 5,85 μ (1709 cm^{-1}), die CO-Valenzschwingungsbande der Ketogruppe war im Spektrum nicht mehr vorhanden.

Die Neutralfraktion (514 mg) ergab nach Umlösen aus Chloroform/Benzol einen Stoff vom Schmp. 206—208° (XIII).

$C_{19}H_{22}ON_2$	Ber.	C 77,58	H 7,53	N 9,52
	Gef.	» 77,40	» 7,44	» 9,44

UV-Spektrum (Chloroform): λ_{max} = 279 mμ (ε = 13900).

IR-Spektrum (fest in KBr): λV(NH assoz.) 3,15 μ (3175 cm^{-1}), λV(CO) 5,98 μ (1672 cm^{-1}).

Keine Banden der NH-Deformationsschwingung und von γ-Schwingungen zwischen 11 und 15 μ.

b) Reduktion nach Clemmensen

1,06 g des oben beschriebenen γ-Ketosäure-Gemisches VIIa bis IXa wurden mit 20 g amalgamierten Zink in einer Mischung von 26 ccm Wasser, 12 ccm konz. Salzsäure und 13 ccm Anisol[1]) 9 Stunden zum Sieden erhitzt, wobei in Abständen von 1 Stunde je 3 ccm konz. Salzsäure zugegeben wurde. Die Reaktionslösung wurde mehrfach mit Äther ausgeschüttelt. Nach Abdestillieren des Äthers wurde der Rückstand zur Entfernung des Anisols der Wasserdampfdestillation unterworfen. Nach dem Erkalten wurde der Kolbenrückstand wiederum mehrfach ausgeäthert. Diese vereinigten Ätherauszüge wurden mehrfach mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt, die Natronlauge dann angesäuert und wiederum ausgeäthert. Den Rückstand der Äther-Lösung bildeten 850 mg (84% d. Th.) Gemisch der Buttersäuren VIIb, VIIIb und IXb, das als solches weiterverarbeitet wurde.

IR-Spektrum (in CCl_4): λV(CO) der Carboxylgruppe 5,85 μ (1709 cm^{-1}), CO-Valenzschwingungsbande der Ketogruppe bei 5,95 μ nicht mehr vorhanden.

Ringschluß. 2,17 g öliges Gemisch der Buttersäuren wurden in 60 ccm thiophenfreiem Benzol nach Zusatz von 4,5 g Phosphorpentachlorid durch einstündiges Stehenlassen in die Säurechloride übergeführt. Dann wurde die

Mischung in Eiswasser gekühlt und mit einer Lösung von 12 ccm Zinntetrachlorid in 12 ccm Benzol versetzt. Nach 1 Stunde bei 0° und ½ Stunde bei etwa 20° wurde mit Eis und verd. Salzsäure zersetzt und ausgeäthert; der Ätherauszug wurde mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt, dann mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers verblieben 1,2 g eines dunklen Öles, das in Benzin-Lösung an Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. Die Rückstände der Benzin- und Benzin-Benzol-(3:1)-Eluate bildeten 750 mg (37% d. Th.) eines z. T. kristallisierenden gelblichen Öles, das als solches weiterverarbeitet wurde: Gemisch von 1'-Oxo- und 4'-Oxo-', 2', 3', 4', 4,5,6,6a-tetrahydro-1,2-benz-3,4-aceperinaphthan (X und XI).

IR-Spektrum (in Chloroform): λV(CO) 6,01 μ (1664 cm^{-1}).

Die wäßrige alkalische Lösung der Aufarbeitung wurde angesäuert und ausgeäthert. Der Rückstand der Äther-Lösung ergab 382 mg Säurefraktion, aus der durch mehrfaches Umlösen aus Benzin nach Behandeln der Benzin-Lösung mit Tierkohle Buttersäure IXb in Nadeln vom Schmp. 127—128° isoliert werden konnte[3]).

1', 2', 3', 4', 4,5,6,6a-Octahydro-1,2-benz-3,4-aceperinaphthan (XII)

750 mg eines öligen Gemisches von X und XI wurden mit 10 g amalgamiertem Zink, 2,6 ccm Wasser, 5 ccm Äthanol und 6 ccm konz. Salzsäure 10 Stunden zum Sieden erhitzt, wobei in Abständen von 2 Stunden je 1,5 ccm konz. Salzsäure hinzugefügt wurden. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionslösung mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Der Rückstand der gewaschenen und getrockneten Ätherlösung bildete 406 mg eines dunklen Öles, das in Benzin-Lösung an Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. Elution mit Benzin ergab in den ersten beiden Fraktionen (je 2—3 ccm) 230 mg kristallisiertes Octahydro-1,2-benz-3,4-aceperinaphthan (XII), das sich aber nicht umlösen ließ.

UV-Spektrum (in Äthanol) (s. Fig. 1): λ_{max} = 275 mμ (ε = 1150) und 283 m (1080).

IR-Spektrum (in CS_2): Keine γ-Schwingungsbanden zwischen 11 und 15 μ.

4,5-Benz-6,7-aceperinaphthan (II b)

230 mg kristalliner Kohlenwasserstoff XII wurden unter Kohlendioxyd mit 100 mg 22-proc. Platin-Kohle-Katalysator[10]) 30 Min. auf 265° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsprodukt in Benzol gelöst. Der Rückstand der filtrierten Lösung (185 mg dunkles Öl) wurde in Benzin-Lösung an Aluminiumoxyd chromatographiert. Eluiert wurde mit Benzin und Benzin-Benzol-(3:1) in Fraktionen von je 2—3 ccm. Der Rückstand der 1. Benzin-Fraktion (65,5 mg) kristallisierte nicht, während dagegen die Rückstände der 2. bis 4. Benzin-Fraktion und der 1. Benzin-Benzol-(3:1)-Fraktion kristallisierten und 82,3 mg (27% d. Th.) von IIb ergaben, das nach Umlösen aus Äthanol in Nadeln vom Schmp. 101—102° kristallisierte. Seine Lösungen fluoreszieren blau. UV-Spektrum s. Fig. 2, IR-Spektrum s. Fig. 3

$C_{19}H_{16}$	Ber.	C 93,40	H 6,60
	Gef.	» 93,28	» 6,50

Trinitrobenzolat. Dargestellt aus 16,5 mg Kohlenwasserstoff und 15 mg Trinitrobenzol in wenig Benzol und umkristallisiert aus Benzol-Benzin, kupferfarbene Nadeln vom Schmp. 161—162°.

$C_{19}H_{16} \cdot C_6H_3O_6N_3$	Ber.	C 65,64	H 4,19	N 9,19
	Gef.	» 65,48	» 4,04	» 9,31

[10]) R. P. Lindstead u. S. L. S. Thomas, J. chem. Soc. [London] **1940**, 1127.

Überführung des 3,4-Aceperinaphthans (XIV) in 4,5-Benz-6,7-aceperinaphthan (IIb)

1,4 g 3,4-Aceperinaphthan (XIV) (kristall. Rohprodukt)[2]) wurden mit 1,5 g Bernsteinsäureanhydrid und 3 g wasserfreiem Aluminiumchlorid in 20 ccm frisch dest. Nitrobenzol umgesetzt. Umsetzung und Aufarbeitung erfolgte wie auf S. 28 beschrieben.

Die Säurefraktion (öliges Gemisch der γ-Ketosäuren XVa und XVIa) lieferte bei der Clemmensen-Reduktion (28 g amalgamiertes Zink, 26 ccm Wasser, 13 ccm konz. Salzsäure und 13 ccm Anisol, Reaktionsdauer 10 Stunden, Aufarbeitung s. o.) 902 mg öliges Gemisch der Buttersäuren XVb und XVIb.

IR-Spektrum (in $CHCl_3$): λV(CO) der Carboxylgruppe 5,85 μ (1709 cm^{-1}), CO-Valenzschwingungsbande der Ketogruppe nicht mehr vorhanden!

Das Buttersäure-Gemisch wurde mit 1,5 g PCl_5 in 20 ccm Benzol, dann mit 3 ccm Zinntetrachlorid und 5 ccm Benzol umgesetzt. Umsetzung und Aufarbeitung analog oben. Neutralanteile: 577 mg, die nach Chromatographie der Benzin-Lösung an Aluminiumoxyd und Eluieren mit Benzin und Benzin-Benzol-3:1 326 mg öliges Gemisch der Ketone XVII und XVIII ergaben.

IR-Spektrum (in $CHCl_3$): λV(CO) der Ketogruppe: 5,99 μ (1669 cm^{-1}).

Reduktion dieses Keton-Gemisches nach Clemmensen durch 9-stündiges Kochen mit 5 g amalgamiertem Zink in 1,8 ccm Wasser, 3,3 ccm Äthanol und 4 ccm konz. Salzsäure (unter Hinzufügung von 3-mal je 1 ccm in Abständen von 2 Stunden) lieferte nach der Aufarbeitung (270 mg) und Chromatographie des Reduktionsproduktes in Benzin-Lösung an Aluminiumoxyd (Elution mit Benzin) 191 mg farbloses Öl (XIX).

Dieses Öl wurde mit 130 mg 22-proc. Platin-Kohle-Katalysator 30 Min. unter Stickstoff auf 265° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsprodukt in Benzin gelöst und die blau fluoreszierende Benzin-Lösung an Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Elution mit Benzin (Fraktionen von etwa 2 ccm) führte zu farblosen, blau-fluoreszierenden Lösungen, von denen die Rückstände der 1. bis 3. Fraktion (104, 16,5 bzw. 16,6 mg) zum Teil kristallisierten. Mehrfaches Umlösen aus Äthanol ergab 4,5-Benz-6,7-aceperinaphthan (IIb) vom Schmp. 96—97°, das mit dem oben dargestellten Präparat vom Schmp. 102° keine Depression ergab und sich mit diesem im IR- und UV-Spektrum als identisch erwies. In den späteren Fraktionen des Chromatogrammes (Elution mit Benzol) ließ sich mit Hilfe der UV-Absorption kein Stoff mit Anthracen-Spektrum nachweisen.

Zur Kenntnis der Bestandteile von Filix mas.

I. Konstitution und Synthese der Flavaspidsäure

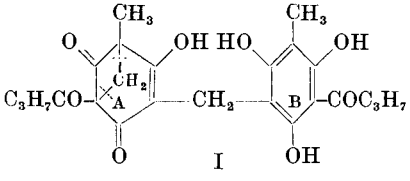
Von *Wolfgang Riedl*

(Aus dem Organ.-chem. Institut der Technischen Hochschule München)

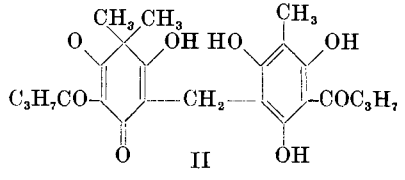
(Eingelaufen am 17. August 1953)

Flavaspidsäure ist ein Hauptbestandteil der Rhizome des Wurmfarns (Aspidium Filix mas) und verschiedener anderer Farnarten. Sie wurde 1897 von R. Boehm[1]) entdeckt und ist offenbar identisch mit dem „Polystichocitrin", das E. Poulsson[2]) etwa gleichzeitig isolierte.

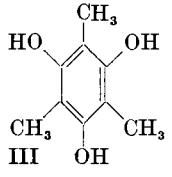
Eine nähere Kenntnis der Flavaspidsäure verdanken wir ebenfalls R. Boehm[3]), dessen abschließende Untersuchungen zu der Konstitution I führten.



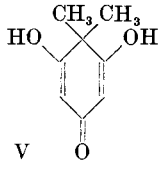
I



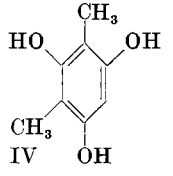
II



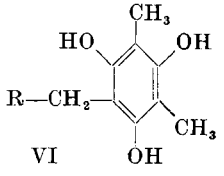
III



V



IV



VI

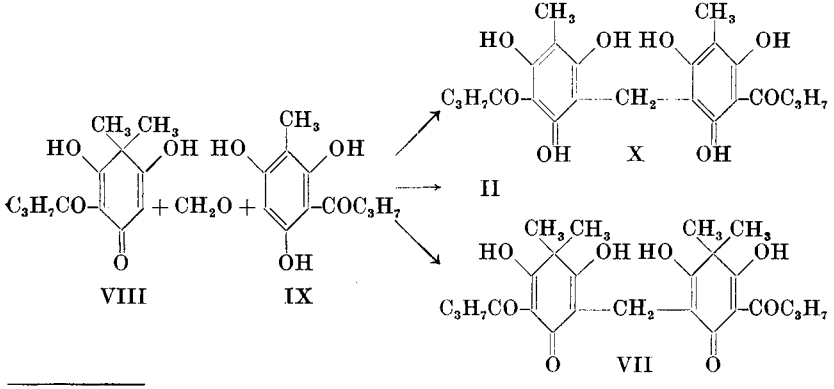
Demnach, (I), wäre Flavaspidsäure ein tri-kernmethyliertes Methylen-bis-phlorbutyrophenon, $C_{24}H_{28}O_8$, wobei im Ring A eine Methylenbrücke vorliegt (Vierring). Daneben hat Boehm[4]) schon seinerzeit eine zweite Konstitutionsformel II ($C_{24}H_{30}O_8$) diskutiert, die im wesentlichen ebenfalls alle Reaktionen erklärt, nicht aber die Entstehung von (unter anderem) 2,4,6-Trimethylphloroglucin (III) beim Abbau mit Alkali-Zinkstaub. Aus II konnte nach damaliger Kenntnis nur 2,4-Dimethyl-phloroglucin (IV) (oder 2-Methyl-phloroglucin) entstehen. Zur Erklärung der Bildung von Filicinsäure (V) einerseits und symmetr. Trimethylphloroglucin (III) andererseits, wurde dann die Annahme gemacht, daß eben eine solche Methylenbrücke in Ring A vorliege, die je nach Angriff der reduktiven Spaltung III oder V ergibt.

[1]) Arch. exp. Path. Pharm. **38**, 35 (1897).
[2]) Arch. exp. Path. Pharm. **41**, 246 (1898).
[3]) Liebigs Ann. Chem. **318**, 253 (1901); Liebigs Ann. Chem. **329**, 310 (1903).
[4]) Liebigs Ann. Chem. **318**, 265 (1901).

Die Boehmsche Vierring-Formel I ist nach heutigem Wissen als unwahrscheinlich zu betrachten, worauf kürzlich auch schon A. J. Birch[5]) hinwies. Durch die Arbeiten von A. Robertson und Mitarbeitern[6]) über das den Filix-Körpern ähnliche Rottlerin ist bekannt, daß Polyoxy-diphenylmethane vom Typ $R_1—CH_2—R_2$ in alkalischem oder saurem Medium eine Disproportionierung zu $R_1—CH_2—R_1$ und $R_2—CH_2—R_2$ erleiden können (= „Rottleron-Umlagerung"); d. h., daß auch der Ausdruck II die Entstehung von symmetr. Trimethyl-phloroglucin (III) erklärt, wenn man etwa eine sekundäre Reaktion des primär entstehenden IV mit einem Partner $R—CH_2OH$ (zu VI) und anschließende reduktive Spaltung zu III (und RH) annimmt.

Durch Synthese konnte nun gezeigt werden, daß der Flavaspidsäure in der Tat die Konstitution II (bzw. tautomere Formen) zukommt. Hierzu wurde, nach dem bekannten Boehmschen Verfahren für die Synthese des Albaspidins (VII)[3]), je ein Mol 3-Butyryl-filicinsäure (VIII)[7]) und 3-Methyl-phlorbutyrophenon (IX) in verdünntem Alkali mit Formaldehyd kondensiert, wobei die drei theoretisch zu erwartenden Reaktionsprodukte isoliert werden konnten: Die beiden „symmetrischen" Albaspidin (VII) und 3,3'-Dibutyryl-5,5'-dimethyl-2,4,6,2',4',6'-hexaoxy-diphenylmethan (X), sowie das „unsymmetrische" II, das sich nach Eigenschaften, Schmp. und Mischschmp. als Flavaspidsäure erwies (Ausbeute 34%).

Flavaspidsäure tritt nach Boehm in zwei verschiedenen Formen auf: Aus Methanol erhält man „α-Flavaspidsäure", die Doppelschmp. (93° und 155°) zeigt; aus Benzol oder Eisessig erhält man



[5]) J. chem. Soc. [London] **1951**, 3026.

[6]) A. McGookin, A. Robertson, T. H. Simpson, J. chem. Soc. [London] **1951**, 2021; T. Backhouse, A. McGookin, J. Matchet, A. Robertson, E. Tittensor, J. chem. Soc. [London] **1948**, 113.

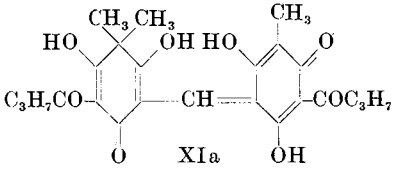
[7]) Dargestellt aus natürl. Filixsäure. Versuche zur Synthese sind im Gang.

„β-Flavaspidsäure" vom einfachen Schmp. 155°. Für den Mischschmp. wurde die letztere Form verwandt.

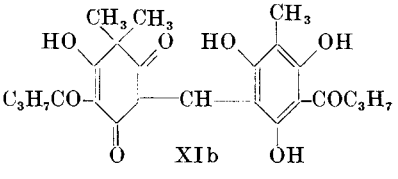
Weiterhin wurde gefunden, daß „α-Flavaspidsäure" offenbar keine besondere (etwa tautomere) Form der Flavaspidsäure ist, sondern wahrscheinlich lediglich Kristall-Methanol enthält, das relativ fest gebunden ist, bei 93° aber entweicht. Für die notwendigen Reihenanalysen stand vorerst noch zu wenig Substanz zur Verfügung, ein zu erwartender geringer Methoxyl-Gehalt der „α-Form" ließ sich jedoch in Spuren nachweisen.

Flavaspidsäure zeigt einige Eigenschaften und ergibt eine Reihe von Reaktionen, die zwar der Konstitution II nicht widersprechen, sich andererseits aber auch nicht zwingend aus II ableiten lassen. So ist u. a. Flavaspidsäure intensiv zitronengelb gefärbt, während Albaspidin, ein Schwester-Inhaltsstoff der Filix-Gruppe mit gesicherter Konstitution VII, farblos ist. Weiterhin ist sie stark sauer, VII aber erst in Soda löslich. „α-Flavaspidsäure" liefert angeblich nur ein Diacetat, „β-Flavaspidsäure" dagegen ein Tribenzoat, das zudem alkali-unlöslich sein soll. Auch die UV-Spektren sind interessant: Flavaspidsäure[8]) und Albaspidin[8]) absorbieren erheblich kurzwelliger als die beiden gemeinsame Komponente 3-Butyryl-filicinsäure (VIII), deren Spektrum, wie hier gefunden, weitgehend dem des Lupulons[9]) und Aceto-lupuphenons[10]) gleicht. Durch das Zusammentreten zu Methylen-bis-Verbindungen des Typs II oder VII erfolgt eine tiefgreifende Veränderung des Verbindungscharakters. Eine nähere Untersuchung der Verhältnisse ist beabsichtigt.

Neben der Konstitution II ist in gewissem Umfang nur noch eine auf Grund allgemeiner Überlegungen kürzlich vorgeschlagene chinoide Konstitutionsformel XI (A. J. Birch[5])) zu diskutieren[11]).



XIa



XIb

Man müßte dann annehmen, daß das primär entstehende II (gegebenenfalls im Verlauf der Aufarbeitung) zu XI dehydriert werden kann. Die Klärung dieser Frage durch Synthese von XI ist im Gange.

[8]) A. R. Todd, A. J. Birch, J. chem. Soc. [London] **1952**, 3102.

[9]) A. H. Cook, G. Harris, J. chem. Soc. [London] **1950**, 1873.

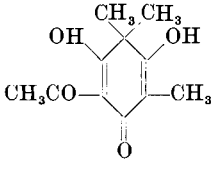
[10]) W. Riedl, Liebigs Ann. Chem. **585**, 38 (1954)

[11]) Die Formulierungen XIa und XIb (von Birch[5]) in der Okta-oxo-Form angegeben) sollen u. a. die Existenz von „α- und β-Flavaspidsäure" erklären, wofür nunmehr keine Veranlassung mehr besteht.

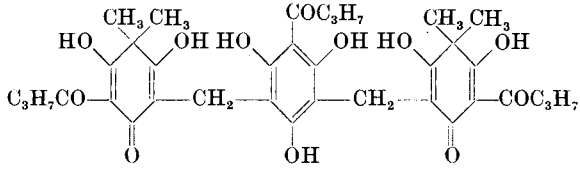
In Zusammenhang mit der Rottleron-Umlagerung bzw. der leichten Spaltung von R—CH_2—R in (voraussichtlich) R—CH_2^+ und R^- (Acylo-phloroglucin-anion) sei noch gesagt, daß Versuche zur direkten Kern-methylierung, die bei Phlor-acetophenon glatt zu z. B. 5-Acetyl-3-methyl-filicinsäure (XII) führen (W. Riedl, K. H. Risse[12]), bei Methylen-bis-phloracylophenonen mißlangen bzw. nur undefinierbare Produkte ergaben.

Die Synthese zeigt, daß Flavaspidsäure die Konstitution II (oder evtl. auch XI) hat und beweist zugleich, daß es richtig ist, die Entstehung des 2,4,6-Trimethyl-phloroglucins (III) im obigen Sinne als Sekundärprodukt einer Art Rottleron-Umlagerung aufzufassen. Dieser Umstand hat einige Bedeutung für die Konstitution des Protokosins[8]) und einer Reihe weiterer Naturstoffe vom Typ methylierter Methylen-bis-phloracylophenone.

Ferner entfällt die Notwendigkeit Filixsäure[13]) und Filmaron[14]) mit Vier-Ringen zu formulieren, vielmehr dürften auch diesen Substanzen einfachere Konstitutionen zukommen. Für Filixsäure sei hiermit XIII vorgeschlagen. Versuche zur Synthese sind in Vorbereitung.

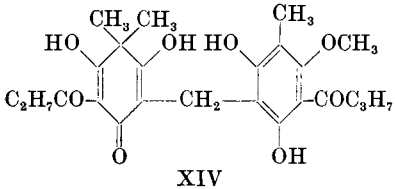


XII

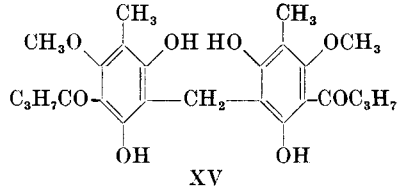


XIII

Aus der nun sehr wahrscheinlichen Konstitution II der Flavaspidsäure ergibt sich weiterhin, daß Aspidin[15]) (ein Schwester-Inhaltsstoff aus Aspidium spinulosim Sw.) nicht als Dihydroflavaspidsäure-methyläther, sondern als Flavaspidsäure-methyläther (XIV) aufzufassen ist. Und zwar gelangt man bei eingehender Betrachtung



XIV



XV

[12]) Veröffentlichung in Vorbereitung.
[13]) R. Boehm, Liebigs Ann. Chem. **318**, 253 (1901).
[14]) F. Kraft, Chem. Zbl. **1903**, 1090.
[15]) R. Boehm, Liebigs Ann. Chem. **329**, 321 (1903).

der bisher beschriebenen Reaktionen und Eigenschaften (insbesondere der Schmelzpunkte und Eisenchlorid-Reaktionen) zu dieser Auffassung.

Ebenso sei für Ψ-Aspidin[15]) nunmehr die Konstitution XV vorgeschlagen.

Die nähere Untersuchung und Versuche zur Synthese sind im Gange.

Herrn Professor Dr. Stefan Goldschmidt, möchte ich für die großzügig ermöglichte Benutzung von Institutseinrichtungen meinen ergebenen Dank aussprechen. Der Bayerischen Akademie der Wissenschaften danke ich für eine Forschungsbeihilfe.

Anmerkung bei der Korrektur: Wie mir inzwischen zur Kenntnis gelangte, ist A. Robertson u. Mitarbeitern (J. chem. Soc. [London] **1953**, 1823) durch Anwendung der Paraformaldehyd-Schwefelsäure-Methode ebenfalls die Synthese der Flavaspidsäure gelungen.

Beschreibung der Versuche

3-Methyl-phlorbutyrophenon (IX)

Darstellung nach P. Karrer[16]) mit 19% Ausbeute, oder einfacher nach der kürzlich beschriebenen Methode (W. Riedl[10])). 11,5 g bei 120° getrocknetes Methyl-phloroglucin werden in einem Dreihalskolben (versehen mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter) in 45 ccm Schwefelkohlenstoff suspendiert. Hierzu fügt man 33 g gepulvertes Aluminiumchlorid, läßt dann unter Rühren 30 ccm abs. Nitrobenzol schnell zutropfen, erwärmt bis zum Sieden des Schwefelkohlenstoffs und rührt weitere 30 Min. Hierbei erfolgt unter HCl-Entwicklung Lösung des Reaktionsgemischs. Anschließend tropft man innerhalb 20 Min. 8,7 g Buttersäurechlorid, verdünnt mit 5 ccm Nitrobenzol zu und rührt und erwärmt noch weitere 30 Min. Nach Abkühlen auf etwa 30° gießt man das zähflüssige Reaktionsgemisch in 350 ccm eiskalte 5-proc. Salzsäure, entfernt die Lösungsmittel durch Wasserdampfdestillation, filtriert heiß und kocht die Filterrückstände noch mehrmals mit kleineren Portionen Wasser aus. Die vereinten Kristallfraktionen (Schmp. 144—157°) wurden nochmals aus 700 ccm Wasser (Tierkohle) umkristallisiert: farblose, zu Büscheln vereinte Nadeln, 7,05 g, 41% d. Th., nach Trocknen bei 70°, dann 110° vom Schmp. 162°.

Filixsäure (Schmp. 184°), Flavaspidsäure (Schmp. 154°) und Albaspidin (Schmp. 150°) aus Extractum Filicis maris aethereum (E. Merck), durch Kombination der Methoden von R. Boehm[1]) und A. Hausmann[17]).

3-n-Butyryl-filicinsäure (VIII) („Filicinsäurebutanon") nach R. Boehm[18]) durch Hydrogenolyse von 11,3 g Filixsäure mit 44 g Zinkstaub und 60 ccm 15-proc. Natronlauge. 2,76 g, 35% d. Th., dünne, farblose Blättchen mit 1 H_2O, Schmp. 57—60°. Nach Umkristallisieren aus Aceton-Wasser (1:5) vom Schmp. 64—66°.

UV-Spektrum (Äthanol):	λ_{max} (mμ)	ε_{max}	λ_{min} (mμ)
	232,5	12510	252,5
	272,5	5855	285,0
	335,0	11430	

[16]) Helv. chim. Acta **2**, 473 (1917).
[17]) Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **237**, 544 (1899).
[18]) Liebigs Ann. Chem. **318**, 230 (1901).

Synthese der Flavaspidsäure (II). 500 mg 3-Butyryl-filicinsäure · 1 H_2O (Schmp. 64—66°) und 434 mg 3-Methyl-phlorbutyrophenon werden in 46,5 ccm 1-proc., wäßriger KOH in der Kälte klar gelöst und dann 0,161 ccm 38,7-proc. Formaldehyd-Lösung zugegeben. Nach 30 Min. Stehen im Eisschrank wird die orangefarbene Lösung mit 8 ccm 10-proc. Schwefelsäure angesäuert und der entstandene, fast farblose, flockige Niederschlag 2-mal ausgeäthert (60 ccm, 20 ccm). Die rötliche, ätherische Lösung wird filtriert, i. V. eingedampft und der fast farblose, schneeig-lockere Rückstand in 30 ccm 10-proc. Sodalösung aufgenommen. Nach Filtration wird 10-mal mit je 30 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinten, schwach gelblichen Ätherextrakte ergeben nach Filtration und Eindampfen 310 mg, schneeig-lockeren Rückstand, der zur Hauptsache aus dem Natriumsalz der Flavaspidsäure besteht.

Albaspidin (VII) und *3,3'-Dibutyryl-5,5'-dimethyl-2,4,6,2',4',6'-hexaoxy-diphenyl-methan* (X). Die vom Flavaspidsäure-Natriumsalz befreite, rotbraune Sodalösung ergibt beim Ansäuern schmutzig-weiße Flocken. Nach Ausschütteln mit Äther (2 mal 30 ccm) und Eindampfen hinterbleiben 500 mg schneeige, feine Flitter. Man kocht nun mit 6-mal je 20 ccm Hexan (60—69°) aus, wonach 210 mg von X ungelöst bleiben: gelblich-bräunliches Pulver, Sintern ab 150°, Schmp. undeutlich bei 200°. Durch Umkristallisieren aus verd. Alkohol oder verd. Dioxan konnte kein einheitlicheres Produkt gewonnen werden (X nach P. Karrer[16]), Schmp. 212°). — Die vereinten, schwach gelblich-grünlichen Hexanextrakte ergeben nach Filtration und Verdampfen i. V. 290 mg Rückstand (VII), die zur Entfernung von Hexanspuren in etwas Alkohol aufgenommen werden. Beim erneuten Eindampfen erfolgt bereits Kristallisation. Nach Aufnehmen in 4 ccm siedendem Alkohol und einstündigem Stehen im Eisschrank 30 mg VII, in den charakteristischen, blendend-weißen Nadelbüscheln, vom Schmp. 138 bis 140°. Nach 2-maligem Umkristallisieren aus Alkohol Schmp. und Mischschmp. 150°.

Flavaspidsäure. Das Natriumsalz (310 mg) wird mit kleinen Portionen Wasser (zusammen 9 ccm) angerührt und die erhaltene, gelbliche Emulsion mit nach und nach 10 ccm 10-proc.$CaCl_2$-Lösung versetzt. Man trennt dann die klar überstehende Lösung vom gebildeten Niederschlag durch Abnutschen und wäscht mit 5 × 10 ccm Wasser nach. Das schwach gelbliche, etwas trübe Filtrat (70 ccm) wird mit Salzsäure angesäuert und der erhaltene, farblose, flockige Niederschlag ausgeäthert (2 × 30 ccm). Die filtrierte, gelbliche Ätherlösung hinterläßt nach Eindampfen 200 mg farblose, lockere Flocken, die mit 2 ccm Methanol versetzt und erneut eingedampft, z. Teil bereits kristallisieren. Aus 3 ccm heißem Methanol erhält man nach kurzem Kühlen Flavaspidsäure, gelbe Tafeln vom Schmp. 90°, die nach nochmaligem Umkristallisieren (105 mg) folgendes Verhalten zeigen: Schmp. scharf 93°, anschließend erfolgt Aufblähen und Entweichen von Gasbläschen. Bei 110° etwa wird die Substanz erst undurchsichtig, dann fest und schmilzt erneut scharf bei 153°. (Dieser Vorgang ist beschrieben bei R. Boehm[13]) für natürliche „α-Flavaspidsäure".) Die Analyse der noch 2-mal aus Methanol umkristallisierten und dann eine Stunde bei 64°/12 mm über P_4O_{10} getrockneten Substanz ergab Werte die für Kristallmethanol sprechen.

$C_{24}H_{30}O_8$ (II)	Ber.	C 64,56	H 6,77	OCH_3 —
$C_{24}H_{28}O_8$ (XI)	»	» 64,85	» 6,35	» —
$C_{24}H_{30}O_8 \cdot {}^1/_2\,CH_3OH$	»	» 63,62	» 6,97	» 3,35
	Gef.	» 63,40	» 6,79	» Spur

Die obige, methanolhaltige Form ist für den Misch-Schmp. wenig geeignet. Durch Umkristallisieren des Syntheseprodukts aus Eisessig wurden die von Boehm als β-Form bezeichneten gelben, unregelmäßig abgeschrägten, z. Teil zu Büscheln vereinten Prismen erhalten vom Schmp. 154°, Misch-Schmp. mit natürlicher „β-Flavaspidsäure" 154°.

VI. Mitteilung über Hopfenbitterstoffe

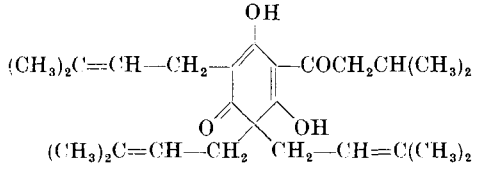
Synthese einiger Lupulon-Analoga mit abgewandeltem Acyl-Rest

Von *Wolfgang Riedl*

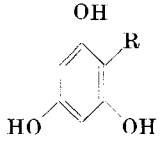
(Aus dem Organ.-Chem. Institut der Technischen Hochschule München)

(Eingelaufen am 17. August 1953)

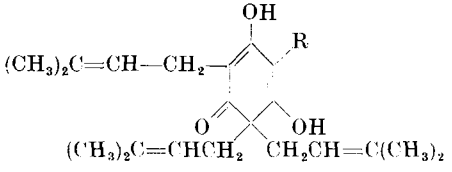
Lupulon (I), ein Hauptbestandteil der Bitterstoff-Fraktion des Hopfens (Humulus lupulus) zeigt interessante bakteriostatische Wirksamkeit und ist synthetisch relativ leicht zugänglich (W. Riedl[1]).



I



II



III

Daher wurden nun einige Lupulon-Analoga, zunächst mit abgewandeltem Acyl-Rest (sog. „Lupuphenone"[1]), synthetisiert und deren Hemmwerte verglichen.

Die Synthesen erfolgten in der üblichen Weise[1]) durch Umsetzung der Trinatrium-Verbindungen der Phlor-acylophenone (II, R = Acyl) in Äther-Methanol mit γ,γ-Dimethylallylbromid („Prenylbromid").

Es wurde ferner gefunden, daß sich auch Phloroglucinaldehyd (II, R = CHO) und Phloroglucin-carbonsäureester (II, R = CO_2CH_3) direkt dreifach kern-prenylieren lassen zu III (R = CHO oder CO_2CH_3), die entsprechend ihrer Konstitution als „Lupulal" und „Lupucarbonsäuremethylester" bezeichnet seien.

Für die in größerer Anzahl benötigten Phloracylophenone (II, R = Acyl) wurde ein einfaches Darstellungsverfahren entwickelt. Man findet, daß die

[1]) W. Riedl, V. Mitteilung, Chem. Ber. **85**, 692 (1952).

Hoesch-Methode[2]) nur bei den niedrigen Gliedern der Reihe II ($R=COCH_3$; COC_2H_5; $COCH_2C_6H_5$; COC_6H_5) zu guten Ergebnissen führt. Zur Einführung von höheren Acyl-Resten bewährt sich besser das Verfahren von K. W. Rosenmund und H. Lofert[3]) (Umsetzung von Phloroglucin mit Säurechloriden in Nitrobenzol mit $AlCl_3$). Auch hier sind aber die Ausbeuten oft niedrig, da sich die Phloracylophenone bei der zur Entfernung der großen Mengen Nitrobenzol langwierigen Wasserdampfdestillation z. Tl. zersetzen. — Gute Ergebnisse werden nun erhalten, wenn man den Großteil des Nitrobenzols durch Schwefelkohlenstoff ersetzt. Man erreicht hierdurch zwei Vorteile: 1. Die Reaktionstemperatur wird konstant bei 46° gehalten; 2. Schwefelkohlenstoff und die geringen Mengen Nitrobenzol erfordern zum Abtreiben nur kurzfristige Wasserdampfdestillation. Die Ausbeuten betragen durchschnittlich 50% d. Th.

Die dargestellten Lupulon-Analoga III (bzw. tautomere Formen) gleichen in ihren Eigenschaften weitgehend dem Lupulon (I); ferner sind die UV-Absorptionsspektren des Lupulals (III, $R=CHO$) und des Acetolupuphenons (III, $R=COCH_3$) fast deckungsgleich mit dem von I[4]).

Die Untersuchung der bakteriostatischen Wirksamkeit ergab, daß die Natur des Acyl-Restes von bemerkenswertem Einfluß ist.

Lupulon-Analoga

Name	Schmp.	%-Ausb.	Bakteriostat. Wirksamkeit	
			Staph. aureus	Mycob. tub. (H 37 Rv)
Lupulal	100—101°	10	1:1000	—
Lupucarbonsäure-methylester	121–124°	7,3	1:2000	1:1000
Aceto-lupuphenon	119–120°[1])	26,2	1:10000–20000	1:5000
Benzo-lupuphenon	149–152°[1])	27	1:10000–20000	1:5000–10000
Butyro-lupuphenon	106–107°[1])	21,6	1:100000	1:2000
Isobutyro-lupuphenon	91– 93°	19	1:200000	1:10000
Isovalero-lupuphenon (=Lupulon)	93°[1])	20,8	1:500000	1:20000–50000
Capro-lupuphenon	89– 90°	21,4	1:5000000	1:5000
Isocapro-lupuphenon	89– 91°	13.5	1:5000000	1:10000
Phenaceto-lupuphenon	109°	30	1:5000000	1:2000

Es zeigt sich, daß die hemmende Wirkung dieser Substanzen gegen Staph. aureus mit wachsender Länge des Acyl-Restes um vier Zehnerpotenzen ansteigt. Ein Zusammenhang mit der tuberkulostatischen Wirkung ist dagegen wenig deutlich. Die bisher wirksamsten Analoga (z. B. Phenaceto-lupuphenon) zeigen 10-mal stärkere Hemmwirkung als Lupulon selbst, werden aber wie dieses durch Serumzusatz weitgehend inaktiviert.

[2]) Ber. dtsch. chem. Ges. **48**, 1122 (1915).
[3]) Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 2601 (1928).
[4]) A. H. Cook, G. Harris, J. chem. Soc. [London] **1950**, 1873.

Die Überprüfung auf bakteriostatische Wirksamkeit führte liebenswürdigerweise Herr Dr. med. A. Kraushaar, Leiter des Chemotherapeutischen Laboratoriums der Knoll-AG., Chemische Fabriken, Ludwigshafen, durch, wofür ich auch an dieser Stelle herzlich danken möchte; wie auch den Herren Direktoren Prof. Dr. Kurt Kraft und Dr. Ph. Zutavern für das freundliche Entgegenkommen. Herrn Prof. Dr. St. Goldschmidt danke ich herzlich für das der Arbeit entgegengebrachte Interesse und die Überlassung von Institutsmitteln. Der Deutschen Gesellschaft für Hopfenforschung e. V. bin ich für die Gewährung einer Forschungsbeihilfe zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Phlor-acylo-phenone

Phlor-isobutyrophenon (II, R=COCH $(CH_3)_2$). 15 g (0,12 Mol) bei 120° getrocknetes Phloroglucin werden im Dreihalskolben (mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler) in 60 ccm Schwefelkohlenstoff suspendiert, 48 g (3-mal 0,12 Mol) fein gepulvertes Aluminiumchlorid zugegeben und dann innerhalb einer halben Stunde unter Rühren 45 ccm Nitrobenzol zugetropft. Hierbei tritt lebhafte HCl-Entwicklung und Lösung des Reaktionsgemisches ein. Man erwärmt bis zum Sieden des Schwefelkohlenstoffs und tropft innerhalb einer weiteren halben Stunde 13 g Isobutyrylchlorid (0,12 Mol), verdünnt mit 5 ccm Nitrobenzol, zu. Eine halbe Stunde nach beendigter Zugabe kühlt man auf etwa 30° ab und gießt das zähflüssige Reaktionsprodukt auf 500 ccm Eiswasser, das 20 ccm konz. HCl enthält. Dann treibt man die Lösungsmittel schnell mit Wasserdampf ab, filtriert die klare heiße Lösung von etwas Harz ab und kocht diese harzigen Rückstände noch mehrmals mit Wasser aus. Das Keton fällt beim Abkühlen meist ölig aus, wird aber bei weiterem Umlösen aus Wasser kristallin. Rhomboeder mit 2 H_2O vom Schmp. 70°, 25 g, 53,5% d. Th.; wasserfrei Schmp. 138°[5]).

Phlorbutyrophenon, wie oben, Schmp. 179—180°, Ausbeute 53%[3]).

Phlor-isovalerophenon, wie oben, Schmp. 145°, Ausbeute 47%[3]).

Phlor-capro-phenon, wie oben, Schmp. 118°, Ausbeute 51%[3]).

Phlor-isocapro-phenon, wie oben, Schmp. 122°, Ausbeute 67%[5]).

Phlor-phenaceto-phenon[6]), Schmp. 163°.

Phloroglucin-aldehyd[7]), Ausbeute 50%.

Phloroglucin-carbonsäure-methylester[8]).

γ,γ-*Dimethyl-allylbromid* („Prenyl-bromid") wurde analog den Angaben von W. J. Jones und H. W. Charley[9]) für das entsprechende Prenyl-chlorid gewonnen.

Die Ausbeute aus 170 g frisch destilliertem Isopren betrug 307 g (82,5%), Sdp. 32,5—33,7°/12.

---

[5]) P. Karrer, S. Rosenfeld, Helv. chim. Acta **4**, 711 (1921).
[6]) E. Klarmann, W. Figdor, J. Amer. chem. Soc. **48**, 804 (1926).
[7]) T. Malkin, H. Nierenstein, J. Amer. chem. Soc. **53**, 241 (1931).
[8]) J. Herzig, F. Wenzel, M. **23**, 81 (1902).
[9]) J. chem. Soc. [London] **1946**, 832.

Lupulon-Analoga

Aceto-lupuphenon[1]) (III, R = $COCH_3$).

UV-Spektrum (in Äthanol)	λ_{max} (mμ)	ε_{max}	λ_{min} (mμ)
	230	12760	260
	280	6280	297,5
	342,5	9800	

Isobutyro-lupuphenon. 3,00g Phlor-isobutyrophenon, 1,057g Natrium gelöst in 6 ccm abs. Methanol, und 6,84 g Prenyl-bromid wurden, wie bei der Synthese des Lupulons (I) und einiger Analoga beschrieben[1]), umgesetzt und aufgearbeitet: 1,157 g ,19% d. Th., farblose, glänzende, zentimeterlange Prismen aus Petroläther (40—60°) beim Abkühlen auf —15°, Schmp. 90—91°; leicht löslich in allen gebräuchlichen organ. Lösungsmitteln. 15 ccm siedender Petroläther lösen etwa 1 g. Nach mehrmaligem Umkristallisieren hieraus feine lange Nadeln, Schmp. 91—93°.

$C_{25}H_{36}O_4$	Ber.	C 74,96	H 9,06
	Gef.	» 75,15	» 8,89

Die Verbindung ergibt, wie Lupulon, in alkoholischer Lösung rotbraunweinrote Eisenchlorid-Reaktion; die alkohol. Lösung schmeckt bitter und läßt sich mit n/10-KOH (Indikator Phenolrot) scharf einbasisch titrieren.

Äauival.-Gew. Ber. 400,53 Gef. 396

Capro-lupuphenon. Aus 3,50 g Phlor-capro-phenon, wie oben. 1,426 g, 21,4% d. Th., farblose Prismen, die derber als die des Lupulons sind, vom Schmp. 87,5—89,5°. Nach 2-maligem Umkristallisieren aus Petroläther (Löslichkeit etwa 1 g/21 ccm bei Siedetemperatur) schmolzen die Prismen bei 89—90°.

$C_{27}H_{40}O_4$	Ber.	C 75,66	H 9,41	Äquival.-Gew.	428,5 g
	Gef.	» 75,85	» 9,30	»	423,0 g

Isocapro-lupuphenon. Wie oben, aus 3,50 g Phlor-isocaprophenen 895,5 mg, 13,5% d. Th., schwach gelbliche, dünne Prismen vom Schmp. 88—90°. 2-mal aus Petroläther (Löslichkeit etwa 1 g/9 ccm) umkristallisiert, erhält man zentimeterlange, glasklare, glänzende Prismen vom Schmp. 89—91°.

$C_{27}H_{40}O_4$	Ber.	C 75,66	H 9,41	Äquival.-Gew.	428,59 g
	Gef.	» 75,55	» 9,31	»	421 g

Phenaceto-lupuphenon. Aus 2,09 g Phlor-phenacetophenon wurden nach dem üblichen Verfahren 1,159 g, 30% d. Th., gelbliche derbe Prismen vom Schmp. 107,5—109° erhalten, die bereits beim Ausschütteln der wäßr.-methanol. Schicht mit Hexan (60—69°) aus kristallisieren. Nach 2-maligem Umkristallisieren aus siedendem Hexan (Löslichkeit etwa 1 g/40 ccm) farblose, zu Drusen vereinte Prismen vom Schmp. 109°.

$C_{29}H_{36}O_4$	Ber.	C 77,64	H 8,09
	Gef.	» 77,89	» 8,26

Aus der mit Hexan ausgeschüttelten wäßr.-methanol. Schicht kristallisierten beim Stehen Büschel gelber Nadeln aus; nach Umkristallisieren aus 60-proc. Methanol schwach gelbliche Prismen vom Schmp. 163°, die ein Kristall-Methanol enthalten.

$C_{19}H_{20}O_4 + 1\ CH_3OH$	Ber.	C 69,75	H 7,04
	Gef.	» 69,72	» 6,90

das beim Trocknen i. V. (100°, P_4O_{10}) abgegeben wird.

$C_{19}H_{20}O_4$	Ber.	C 73,06	H 6,45
	Gef.	» 73,15	» 6,16

Es dürfte sich um 3-(γ,γ-Dimethyl-allyl)-phlor-phenacetophenon handeln. Die alkoholische Lösung zeigt rötlich-tintige Eisenchlorid-Reaktion[1]).

Lupu-carbonsäure-methylester. Aus 3,50 g Phloroglucin-carbonsäuremethylester wurden, wie oben verfahrend, aus Hexan 540 mg, 7,3% d. Th., farblose, kleine Prismen vom Schmp. 121—124° (Zers.) erhalten.

$C_{23}H_{32}O_5$	Ber.	C 71,10	H 8,30	Äquival.-Gew. 388,5
	Gef.	» 71,07	» 8,28	» 381,0

Lupulal (III, R=CHO). 4,50 g Phloroglucinaldehyd, 2,018 g Natrium gelöst in 15 ccm abs. Methanol und 13,08 g Prenylbromid werden in 15 ccm abs. Äther unter Schütteln bei 0° innerhalb von 15 Min. miteinander umgesetzt. Nach 12-stündigem Stehen im Eisschrank wird vom ausgeschiedenen Natriumbromid abgetrennt und mit Äther nachgewaschen. Die vereinten Filtrate werden nacheinander mit 1-proc. Schwefelsäure, einmal mit Wasser, einmal mit gesätt. Natriumbikarbonatlösung, einmal mit 1-proc. Schwefelsäure und noch zweimal mit Wasser ausgeschüttelt, i. V. unter Stickstoff verdampft und der Rückstand in 20 ccm Methanol aufgenommen. Diese methanolische Lösung wird mit 50 ccm Hexan (60—90°) überschichtet, mit 15 ccm 0,5-proc. Schwefelsäure versetzt, nach Durchschütteln und zweimaligem Nachschütteln mit je 30 ccm Hexan die vereinten Hexan-Extrakte zweimal mit 20-proc. Methanol gewaschen, getrocknet und i. V. eingedampft. Der harzige Rückstand (7,5 g, 70% d. Th.) wird in 20 ccm abs. Benzol gelöst und an „Kieselgel, hochaktiv, standardisiert, nach Riedl" (in Benzol-Suspension, Hersteller E. Merck) chromatographiert. Säulen-h 11 cm, Durchm. 1,9 cm, Entwicklung mit 250 ccm abs. Benzol. Die Kieselgelsäule färbt sich hierbei dunkelrotbraun. Die ersten dunkelrot austretenden 15 ccm Eluat werden verworfen. Die darauffolgende rot bis gelblich gefärbte Fraktion von 235 ccm enthält die Hauptmenge Lupulal. Man verdampft das Benzol i. V. unter Stickstoff, versetzt den harzigen Rückstand mit 10 ccm Hexan, verdampft erneut i. V. und löst das Harz (3,7 g = 37% d. Th.) in 15 ccm Hexan. Beim Abkühlen auf 0° scheidet sich nach mehrstündigem Stehen das Lupulal (1,03 g, 9,85% d. Th.) in Prismen vom Schmp. 100—101° ab. Lupulal ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln leicht löslich, verhältnismäßig schwer in Hexan, sehr wenig löslich in Wasser. Aus verd. Alkohol kristallisiert die Verbindung in langen, dünnen, zu Fächern vereinten Prismen. Die wäßrige Lösung schmeckt schwach bitter und zeigt schwach gelbe Eisenchlorid-Reaktion. Die wäßr.-alkohol. Lösung schmeckt intensiv bitter und zeigt bordeaux-rote Eisenchlorid-Reaktion.

$C_{22}H_{30}O_4$	Ber.	C 73,71	H 8,44	Äquival.-Gew. 358,46
	Gef.	» 73,59	» 8,26	» 356

UV-Spektrum (in Äthanol)	γ_{max} (mμ)	ε_{max}	γ_{min} (mμ)
	242,5	7380	262,5
	292,5	5120	306
	355	11960	

Die Umlagerung von 1,2,5-Triolen durch Säuren

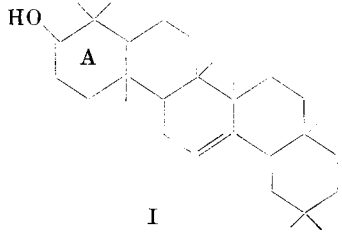
Von *Albert Mondon*

(Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel)

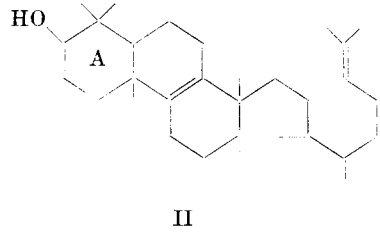
(Mit 2 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 24. Aug. 1953)

Verbindungen vom Typ des β-Amyrins (I), die zur Reihe der pentacyclischen Triterpene gehören, haben alle eine Hydroxylgruppe im Ring A in Nachbarstellung zur geminalen Dimethylgruppierung. Die gleiche Anordnung findet man auch bei den tetracyclischen Triterpenen, z. B. dem Lanostadienol (II), dessen Struktur auf eine nahe Verwandtschaft mit den Steroiden hinweist.



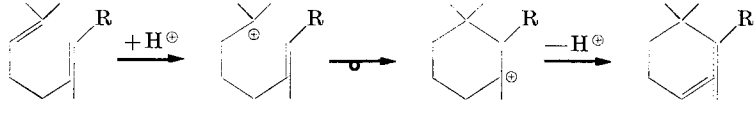
I



II

Die natürliche Bildung dieser Ringverbindungen läßt sich durch Cyclisierung von Isoprenketten gut beschreiben, wobei je nach Art der Verknüpfung der Isoprenbausteine in der Kette verschiedene Ringsysteme entstehen können. Nähere Vorstellungen sind für die Biogenese der Steroide entwickelt worden[1]).

Die künstliche Cyclisierung von Isoprenketten wird durch Protonen-spendende Katalysatoren ausgelöst und verläuft über folgende Stufen:



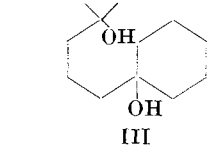
Der Anbau weiterer Ringe ist bei entsprechender Anordnung des Restes R sinngemäß zu formulieren. Bisher ist es gelungen, in einer Operation bis zu einem tricyclischen Ringsystem zu gelangen[2]).

[1]) A. Mondon, Angew. Chem. **65**, 333 (1953).
[2]) A. Caliezi u. H. Schinz, Helv. chim. Acta **33**, 171 (1950).

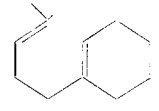
Wie weit diese Ergebnisse auch für den natürlichen Ablauf der Terpencyclisierung gültig sind, kann vorerst nicht entschieden werden. Bei den polycyclischen Triterpenen ist das regelmäßige Auftreten von Hydroxylgruppen in Nachbarstellung zum Cyclisierungszentrum sehr auffallend; wir wissen aus biologischen Untersuchungen an Steroiden, daß Hydroxylgruppen durch fermentative Oxydation gebildet werden — andererseits ist die Vermutung naheliegend, daß *die Einführung der Hydroxylgruppe im Ring A unmittelbar mit dem Cyclisierungsvorgang gekoppelt ist.*

Im Zusammenhang mit diesen Fragen wurden vor mehreren Jahren Arbeiten begonnen, um die Eigenschaften *Sauerstoff-haltiger Vorstufen* bei der Cyclisierung kennenzulernen.

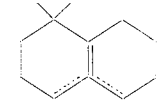
Als Modellsubstanz ist der zweiwertige Alkohol III sehr geeignet. Dieser Stoff verhält sich bei der säurekatalysierten Cyclisierung normal und lagert sich über das als Zwischenprodukt auftretende Dien IV quantitativ in das 1,1-Dimethyl-octalin (V) um[3]). Eine Sauerstoff-reichere Vorstufe würde der dreiwertige Alkohol VI sein, aus dem durch Wasserabspaltung Zwischenprodukte vom Typ VII und VIII entstehen können.



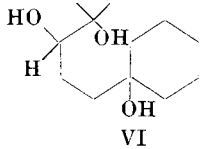
III



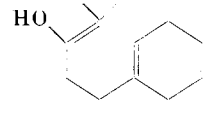
IV



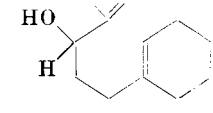
V



VI



VII



VIII

Auf Grund theoretischer Überlegungen war zu erwarten, daß eine Sauerstoff-haltige Gruppe in Nachbarschaft des Cyclisierungszentrums der Anlagerung eines Protons Widerstand entgegensetzen werde; es war jedoch nicht vorauszusagen, ob dadurch die Cyclisierung völlig unterdrückt werden würde. Die experimentelle Prüfung hat gezeigt, daß unter den gewählten Bedingungen *keine Cyclisierung in der gewünschten Richtung* eintritt, wird sie jedoch erzwungen, so werden Produkte mit *Spiranstruktur* erhalten.

Die Synthese des dreiwertigen Alkohols VI und seine Umlagerung durch Säuren unter verschiedenen Bedingungen hat zu einigen interessanten Beobachtungen geführt, über die näher berichtet wird.

[3]) A. Mondon, Liebigs Ann. Chem. **577**, 181 (1952).

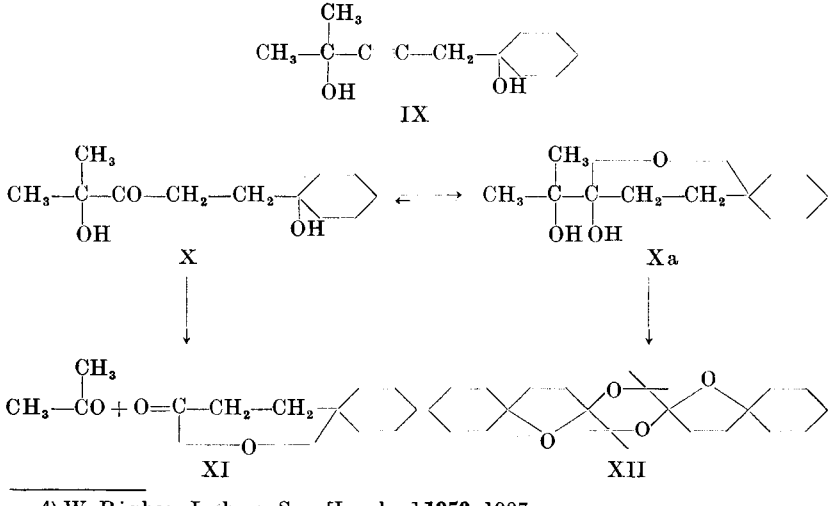
Der Aufbau von 1,2,5-Triolen

Das Ausgangsmaterial zur Gewinnung der Sauerstoff-haltigen Vorstufe ist das Acetylen-glykol IX, aus dem schon früher das ditertiäre Glykol III gewonnen wurde[3]). An die Acetylenbindung läßt sich unter milden Reaktionsbedingungen Wasser anlagern, ohne daß dabei die tertiären Hydroxylgruppen verändert werden. Die Richtung der Wasseranlagerung ist streng einseitig und führt quantitativ zu dem ausgezeichnet kristallisierten Keto-glykol X.

Die Verbindung gibt kein Semicarbazon, ist aber durch ein hellgelbes Dinitrophenylhydrazon leicht als Keton zu charakterisieren. Man muß bei der Darstellung des Derivates Erwärmung vermeiden, da sonst ein anderes Dinitrophenylhydrazon erhalten wird, dessen Summenformel um 1 Mol Wasser ärmer ist. Auch dieses Derivat ist gelb gefärbt und muß sich von dem ungesättigten Keton ableiten, dessen Doppelbindung im Ring liegt.

Der Beweis für die Konstitution der Verbindung X wurde durch Abbau mit Natriumwismutat nach der Methode von Rigby[4]) erbracht, bei dem als Spaltstücke Aceton und das bekannte Lacton XI[5]) erhalten wurden.

Das Keto-glykol X lagert sich relativ leicht in das Halbketal Xa um. Aus zwei Molekülen bildet sich durch Abspaltung von 2 Molen Wasser ein eigenartiges Nebenprodukt, das durch einen hohen Schmelzpunkt und völlig indifferente chemische Eigenschaften ausgezeichnet ist. Der Stoff ist gesättigt und enthält keine Carbonylgruppe oder aktiven Wasserstoff; die Molekulargewichtsbestimmung



IX

X ⟷ Xa

XI XII

[4]) W. Rigby, J. chem. Soc. [London] **1950**, 1907.

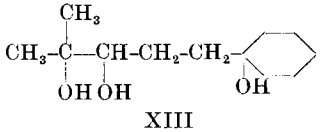
[5]) W. H. Linnell u. D. W. Mathieson, Nature [London] **165**, 1010 (1950).

zeigt an, daß die Verbindung bimolekular ist. Diese Befunde lassen sich nur mit der Formulierung XII vereinbaren, in der fünf Ringe spiranartig verknüpft sind.

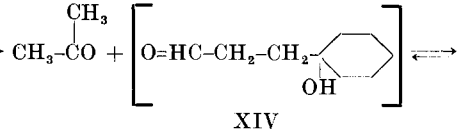
Die Carbonylgruppe des Keto-glykols X wird bei der katalytischen Hydrierung mit Platin kaum angegriffen, erst auf Zusatz von Alkali erfolgt eine mäßig schnelle Wasserstoffaufnahme. Sehr glatt verläuft die Hydrierung mit Raney-Nickel in schwach alkalischer Lösung. Das Reaktionsprodukt ist der dreiwertige Alkohol XIII, eine sehr schön kristallisierte Verbindung, die in zwei Modifikationen auftritt, einer instabilen vom Schmp. 96° und einer stabilen vom Schmp. 116°. Die Verbindung wird weiterhin kurz als „Triol" bezeichnet.

Die Reduktion des Keto-glykols X mit Lithium-aluminiumhydrid verläuft bei gewöhnlicher Temperatur glatt, allerdings mit nur 60% Ausbeute, da ein Teil des Ketons in der Halbketal-Form fixiert und dadurch der weiteren Reduktion entzogen wird; dabei ist es gleichgültig, in welcher Reihenfolge die Komponenten zusammengegeben werden.

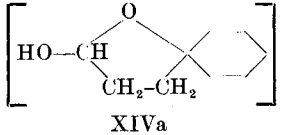
Bei dieser Methode wird nur das Triol vom Schmp. 116° erhalten, während mit Raney-Nickel zunächst ausschließlich die tiefer schmelzende Modifikation entsteht, die erst nach mehrmaligem Umkristallisieren in die höher schmelzende übergeht.



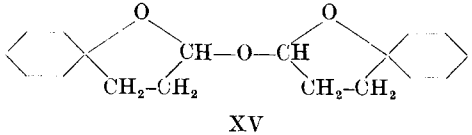
XIII



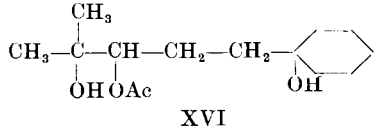
XIV



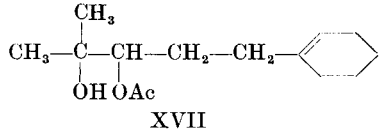
XIVa



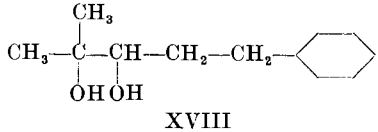
XV



XVI



XVII



XVIII

Bei der Spaltung des Triols mit Bleitetraacetat war neben Aceton der Oxyaldehyd XIV zu erwarten. Er wird als solcher aber nicht isoliert, da er über sein Halbacetal XIVa unter Wasserabspaltung freiwillig in den symmetrischen Acetal-äther XV übergeht[6]).

Das Triol läßt sich mit Acetanhydrid in Pyridin bei Zimmertemperatur in ein Monoacetat XVI überführen, während mit Acetanhydrid in Eisessig beim Erhitzen das ungesättigte Monoacetat XVII entsteht, das durch Verseifung und Hydrierung das kristallisierte Glykol XVIII liefert. In Analogie zu den Beobachtungen am Keto-glykol X wird auch hier gefunden, daß die tertiäre Hydroxylgruppe am Cyclohexanring bevorzugt abgespalten wird. Die Konstitution des Glykols XVIII ist durch sein Verhalten gegenüber Bleitetraacetat und seine Umlagerung zu dem später beschriebenen Keton XXXII bewiesen.

Die Umlagerungen des Triols durch Säuren

Wird das Triol (XIII) in Phosphorsäure gelöst und längere Zeit bei Raumtemperatur aufbewahrt, so entsteht ein flüssiges Gemisch, das ungefähr die Zusammensetzung $C_{12}H_{20}O$ hat und bei der katalytischen Hydrierung etwa 1 Mol Wasserstoff aufnimmt. Diese Eigenschaften weisen auf ein cyclisiertes Produkt hin, doch gelang es zunächst nicht, reine Verbindungen zu erhalten. Es wurden daher auch Cyclisierungen mit Schwefelsäure und Eisessig durchgeführt, bei denen neue Gemische entstanden. Durch Vergleich der Ergebnisse und Synthese der wichtigsten Endprodukte auf einem anderen Weg konnten die Gemische völlig aufgeklärt werden.

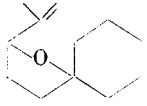
Umlagerungen mit Phosphorsäure

Wird das acetylierte Triol XVI bei gewöhnlicher Temperatur mit Phosphorsäure behandelt, so erfolgt nur eine Wasserabspaltung an der tertiären Hydroxylgruppe des Cyclohexanringes und es bildet sich in quantitativer Ausbeute das schon beschriebene, ungesättigte Acetat XVII. Wird die Temperatur auf 80° gesteigert, so erhält man ein öliges Gemisch, aus dem nach mehrmaliger Destillation zwei Fraktionen abgetrennt werden können, die im wesentlichen die Tetrahydrofuran-Derivate XIX und XX enthalten.

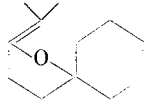
Bei der katalytischen Hydrierung wird von beiden Verbindungen praktisch 1 Mol Wasserstoff aufgenommen, doch liegen die Werte bei dem Isopropenyl-Derivat XIX über den berechneten, da hier der Sauerstoffring labiler ist und teilweise aufgespalten wird. Die Hydrierungsprodukte sind identisch und zeigen keine Reaktionen auf Hydroxyl- oder Carbonyl-Gruppen, der Sauerstoff muß daher ätherartig gebunden sein.

[6]) Die Bildung dimerer Anhydroprodukte aus Oxyaldehyden ist bekannt, vgl. z. B. R. Paul, Bull. Soc. Chim. [5] **1**, 971 (1934).

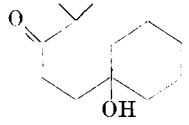
Bei der Hydrolyse des Isopropyliden-Derivates XX entsteht das Oxyketon XXI, aus dem ein kristallisiertes Semicarbazon und ein öliges Dinitrophenylhydrazon erhalten werden. Die Spaltung der Enoläther-Bindung erfolgt sehr leicht, sie geht sogar freiwillig vonstatten, denn schon beim Aufbewahren verändert sich der dünnflüssige Enoläther und geht langsam in ein immer dickflüssigeres Öl



XIX



XX



XXI

über, in dem das freie Oxyketon vorliegt. Auch für die Umkehrung der Reaktion bedarf es lediglich einer Energiezufuhr, da der Enoläther beim langsamen Destillieren des Oxyketons quantitativ zurückgebildet wird.

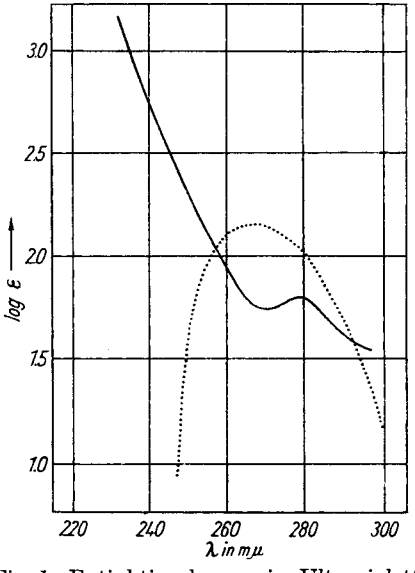
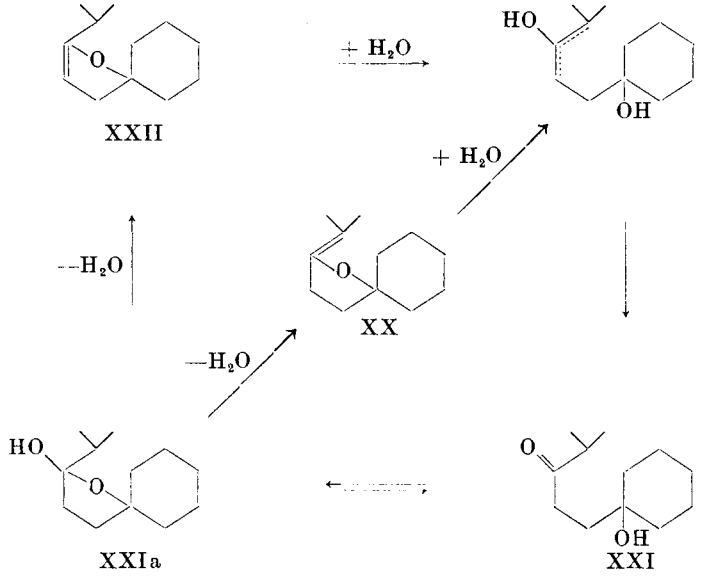


Fig. 1. Extinktionskurven im Ultraviolett
——— Enoläther XX, ····· Oxyketon XXI

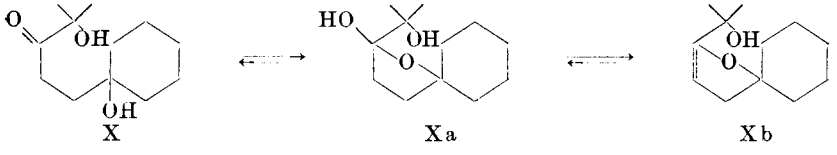
Die Umlagerung ist im UV-Absorptionsspektrum sehr schön zu verfolgen. In der Fig. 1 sind die Kurven für den Enoläther XX und das Oxyketon XXI wiedergegeben. Die erste Messung wurde unmittelbar nach der Destillation, die zweite 3 Wochen später durchgeführt.

Der gesamte Reaktionsablauf läßt sich daher in einem Kreisprozeß wiedergeben:



Aus dem Enoläther XX entsteht freiwillig unter Wasseraufnahme über die Enolform das freie Oxyketon XXI, die beständigste Verbindung in dem gesamten System. Durch Energiezufuhr wird über das Halbketal XXIa wieder Wasser abgespalten unter Rückbildung des Enoläthers XX. Es ist auch möglich, daß die Doppelbindung bei der Wasserabspaltung in den Tetrahydrofuranring hinein verläuft, es entsteht dann die Verbindung XXII, aus der bei der Hydrolyse ebenfalls das Oxyketon XXI zurückgebildet wird. Es sind Hinweise für das Auftreten der Verbindung XXII vorhanden, doch ist die Isopropyliden-Verbindung XX mit der semicyclischen Doppelbindung entgegen der Regel die bevorzugte.

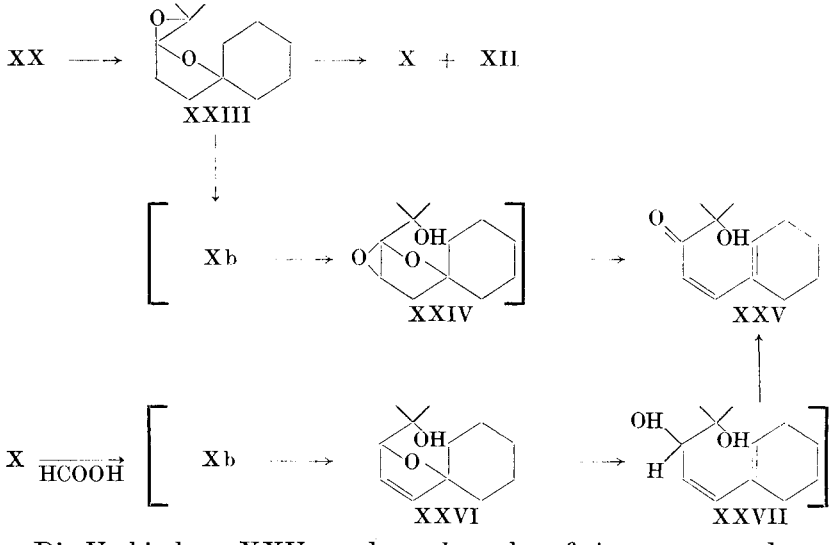
Das kristallisierte Keto-glykol X zeigt völlig analoge Eigenschaften. Bei langsamer Vakuum-Destillation liefert es ein dünnflüssiges Öl, das nach tagelangem Stehen an der Luft allmählich kristallisiert. Auch hier hat sich über das Halbketal Xa unter Wasserabspaltung der Oxy-enoläther Xb gebildet, bei dem die Doppelbindung nur im Ring liegen kann. Die Verbindung färbt sich mit Tetranitromethan



tief braun und nimmt bei der katalytischen Hydrierung schnell 1 Mol Wasserstoff auf.

Um die semicyclische Doppelbindung des Enoläthers XX nachzuweisen, wurde die Verbindung mit 1 Mol Benzopersäure umgesetzt. Bei der Aufspaltung des gebildeten Epoxyds XXIII mit Wasser und einer Spur Perchlorsäure wird das Keto-glykol X und die Spiroketalverbindung XII isoliert.

Eine unerwartete Reaktion zeigt der Enoläther XX mit überschüssiger Benzopersäure, da annähernd zwei Atome Sauerstoff aufgenommen werden. Das Reaktionsprodukt, das als Dinitrophenylhydrazon charakterisiert wurde, ist der zweifach ungesättigte Ketoalkohol XXV, bei dem die Doppelbindungen in Konjugation zur Carbonylgruppe stehen. Das Epoxyd XXIII lagert sich intermediär freiwillig in den Oxy-enoläther Xb um, der dann erneut ein Atom Sauerstoff unter Bildung des Epoxyds XXIV aufnimmt, bei der Hydrolyse in saurer Lösung werden 2 Mole Wasser abgespalten. Das Endprodukt XXV läßt sich daher auch unmittelbar aus dem „dünnflüssigen Destillat" (Xb) des Keto-glykols X mit Benzopersäure erhalten.

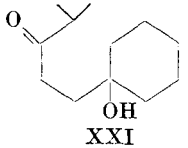


Die Verbindung XXV wurde auch noch auf einem ganz anderen Wege aus dem Keto-glykol X erhalten. Bei der Behandlung mit Ameisensäure entsteht ein Gemisch der verschiedensten Reaktionsprodukte, aus dem durch längeres Erwärmen mit Dinitrophenylhydrazin das entsprechende Derivat des ungesättigten Ketons XXV abgetrennt wurde. Auch hier muß über den Oxy-enoläther Xb zunächst eine Verschiebung der Doppelbindung zu dem Zwischen-

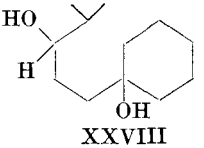
produkt XXVI eingetreten sein. Durch Aufspaltung der Sauerstoffbrücke und Abspaltung von Wasser resultiert das ungesättigte Glykol XXVII, das durch Dinitrophenylhydrazin zum ungesättigten Ketol XXV oxydiert wird[7]).

Umlagerungen mit Schwefelsäure

Das eigentümliche Verhalten des Oxyketons XXI spiegelt sich in den Eigenschaften seines Semicarbazons. Um größere Mengen der Verbindung zu erhalten, geht man am besten von dem Triol XIII aus und läßt dieses kurze Zeit mit eiskalter, konz. Schwefelsäure reagieren. Unter diesen Bedingungen tritt nur eine Umlagerung an den benachbarten Hydroxylgruppen ein unter Bildung einer Carbonylgruppe, während die Hydroxylgruppe am Cyclohexanring erhalten bleibt.



XXI



XXVIII

Die Umlagerung ist quantitativ, doch erschienen zunächst alle Versuche fruchtlos, das Rohprodukt über das Semicarbazon durch Umkristallisieren zu reinigen, da stets Fraktionen mit sehr unscharfen Schmelzpunkten gewonnen wurden.

Das Semicarbazon wurde daher in Benzol an Aluminiumoxyd chromatographiert. Beim Eluieren mit Benzol, dem 0,5 bzw. 2% Methanol zugemischt waren, bildeten sich zwei scharf ausgeprägte Zonen (Fig. 2). Überraschenderweise waren die erhaltenen

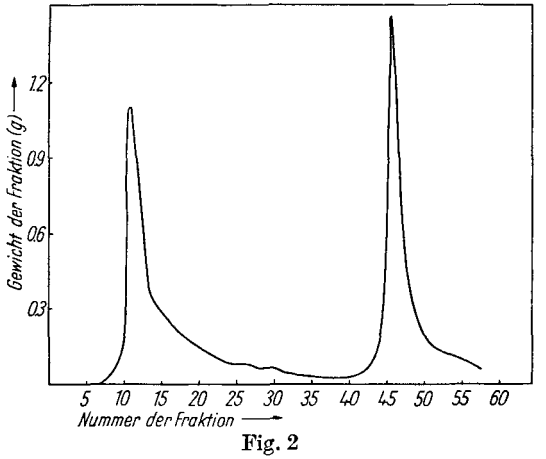


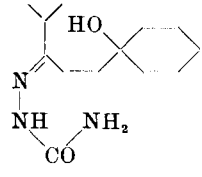
Fig. 2

[7]) E. A. Braude u. W. F. Forbes, J. chem. Soc. [London] **1951**, 1762.

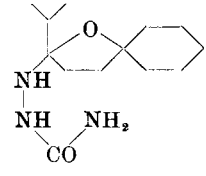
Fraktionen nach zweimaligem Umkristallisieren im Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch, in den Kristallformen und dem Kristallisationsvermögen wurden aber feine Unterschiede beobachtet, die bei der Hydrolyse noch deutlicher in Erscheinung traten; unter ganz gleichen Reaktionsbedingungen wurde die eine Fraktion doppelt so schnell gespalten wie die andere. Die nach der Destillation erhaltenen Enoläther sind im Siedepunkt und Brechungsindex verschieden, dagegen sind ihre Hydrierungsprodukte in den physikalischen Daten wieder völlig identisch.

Um neue Anhaltspunkte zu gewinnen, wurden die Semicarbazone nach Wolff-Kishner reduziert; dabei sind keine Unterschiede zu beobachten, da aus beiden Fraktionen das gleiche Glykol XXVIII isoliert wurde. Die Reduktion verläuft nicht normal und bleibt auf der Alkohol-Stufe stehen, eine Eigenart, die bei der Reduktion von Semicarbazonen gelegentlich beobachtet wird[8]).

Isomere Semicarbazone sind mehrfach aufgefunden worden[9, 10]), in neuerer Zeit hat Cook einen derartigen Fall ausführlicher beschrieben[11]). Bei diesen Stoffen handelt es sich aber um Isomere mit verschiedenen Schmelzpunkten und verschiedener Löslichkeit. In dem hier beschriebenen Beispiel werden die beiden strukturisomeren Formen XXIX und XXX angenommen, die beim Erhitzen in ein Gleichgewicht übergehen; dadurch sind die unscharfen und identischen Schmelz- und Mischschmelzpunkte befriedigend erklärt. Besonders wird auch das unterschiedliche Verhalten bei der Spaltung der Semicarbazone verständlich. Die Bildung verschiedener Enoläther, die sich nur durch die Lage der Doppelbindung entsprechend den Formulierungen XX und XXII unterscheiden können, ist dagegen nicht ohne weiteres abzuleiten.



XXIX

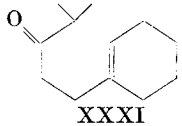


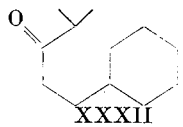
XXX

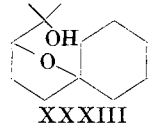
Beim Erhitzen des Triols XIII mit verdünnter Schwefelsäure entsteht in hoher Ausbeute das ungesättigte Keton XXXI. In

[8]) J. D. Dutcher u. O. Wintersteiner, J. Amer. chem. Soc. **61**, 1997 (1939).
[9]) R. Grewe, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 426 (1939).
[10]) C. D. Nenitzescu u. V. Przemetzky, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 680 (1941).
[11]) J. W. Cook, R. A. Raphael u. A. I. Scott, J. chem. Soc. [London] **1951**, 695.

kleinen Mengen wurde es stets bei den bisher beschriebenen Umsetzungen des Triols und seiner Acetylverbindung mit Phosphorsäure und Schwefelsäure gefunden.


XXXI


XXXII



XXXIII

Das Keton XXXI bildet ein Semicarbazon und ein goldgelbes Dinitrophenylhydrazon, das sich besonders zur Identifizierung eignet. Aus den UV-Absorptionsspektren des Ketons und seiner Derivate geht hervor, daß keine Verschiebung der Doppelbindung zur Carbonylgruppe hin eingetreten ist.

Bei der Spaltung des Dinitrophenylhydrazons mit Brenztraubensäure[12]) wird ein gesättigtes Keton zurückerhalten, das durch Anlagerung von Brenztraubensäure an die Doppelbindung entstanden ist.

Das ungesättigte Keton XXXI nimmt in Gegenwart überschüssiger Benzopersäure zwei Atome Sauerstoff auf; es entsteht ein Epoxydester, der nach der Spaltung und Verseifung eine Glykolsäure liefert. Die Einschiebung des zweiten Sauerstoffatoms erfolgt daher zwischen der Carbonyl- und Isopropyl-Gruppe.

Das Keton XXXII, das bei der katalytischen Hydrierung aus dem Keton XXXI entsteht, duftet auffallend stark und angenehm.

Umlagerungen mit Eisessig

Erhitzt man das Triol XIII in Eisessig längere Zeit auf 130°, so bildet sich neben dem schon mehrfach genannten ungesättigten Acetat XVII das Oxytetrahydrofuran-Derivat XXXIII, dem geringe Mengen des ungesättigten Ketons XXXI beigemengt sind. In quantitativer Ausbeute entsteht das Derivat XXXIII beim Erhitzen des Triols in Benzol mit kleinen Mengen Jod oder durch katalytische Hydrierung des Enoläthers Xb.

Bei der Abspaltung der tertiären Hydroxylgruppe der Verbindung XXXIII mit Phosphoroxychlorid wird der ungesättigte Äther XIX gebildet, da keine Carbonylderivate durch Hydrolyse erhalten werden. Beim Erhitzen mit Toluolsulfonsäure, oder besser mit verdünnter Schwefelsäure, wird die Doppelbindung zur Sauerstoffbrücke verschoben und das Umlagerungsprodukt durch Hydrolyse und Wasserabspaltung in das ungesättigte Keton XXXI übergeführt.

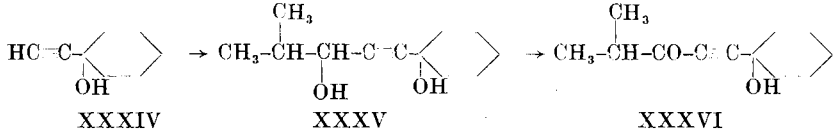
Die Umlagerungen des Triols XIII mit Säuren verlaufen über verschiedene Zwischenstufen alle zu dem ungesättigten Keton

[12]) R. A. Barnes u. D. F. Reinhold, J. Amer. chem. Soc. **74**, 1328 (1952).

XXXI, dessen Enolform mit dem eingangs formulierten Zwischenprodukt VII identisch ist. Unter den Bedingungen, die für den Ringschluß der Terpene gültig sind, werden die genannten Verbindungen nicht cyclisiert.

Ein anderer Weg zum Aufbau des Ketons XXXI

Die Konstitution der Umwandlungsprodukte des Triols XIII wurde durch eine andere Synthese gesichert. Sie geht von dem Acetylenalkohol XXXIV aus, der über seine Grignard-Verbindung mit Isobutyraldehyd umgesetzt das Acetylenglykol XXXV liefert. Bei der Absättigung der Acetylenbindung mit Wasserstoff entsteht das kristallisierte Glykol XXVIII, das auch bei der Reduktion der Semicarbazone nach Wolff-Kishner erhalten wurde. Durch Oxydation der sekundären Hydroxylgruppe des Acetylenglykols nach der schönen Methode von Heilbron[13]) entsteht das empfindliche Acetylenketon XXXVI, das durch Hydrierung in das Oxyketon XXI oder durch Destillation direkt in den Enoläther XX übergeführt wird. Diese Hydrierungsprodukte werden durch heiße, verdünnte Schwefelsäure in das ungesättigte Keton XXXI umgelagert.



XXXIV XXXV XXXVI

Die Cyclisierung des ungesättigten Alkohols VIII

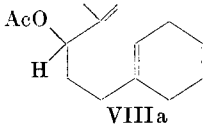
Da die bisher beschriebenen Umlagerungsprodukte des Triols XIII zur Cyclisierung nicht befähigt sind, wurde der doppelt ungesättigte Alkohol VIII untersucht, dessen Doppelbindungen eine günstigere Lage für den Ringschluß innehaben.

Die Verbindung ist von dem acetylierten Triol XVI aus leicht zugänglich, wenn man die beiden tertiären Hydroxylgruppen mit Phosphoroxychlorid abspaltet. Es bildet sich dann fast ausschließlich das Acetat VIIIa und nur eine geringe Menge des ungesättigten Ketons XXXI, das mit Girards-Reagens nach Verseifung der Acetylgruppe leicht abgetrennt werden kann. Mit Acetanhydrid und Pyridin wird die reine Acetylverbindung VIIIa zurückgewonnen.

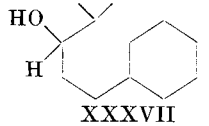
Um die Konstitution des Alkohols VIII zu prüfen, wurde die Verbindung hydriert und der gesättigte Alkohol XXXVII oxydiert. Es entsteht ein Keton, das mit dem früher beschriebenen Keton XXXII identisch ist.

[13]) K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, J. chem. Soc. [London] **1946**, 39.

Bei der Cyclisierung des Alkohols VIII bzw. seiner Acetylverbindung VIIIa mit Säuren erhält man Produkte mit sehr unerfreulichen Eigenschaften. Etwas günstiger verlaufen Cyclisierungen mit Bortrifluorid in Benzol. Auch hier werden große Mengen



VIIIa



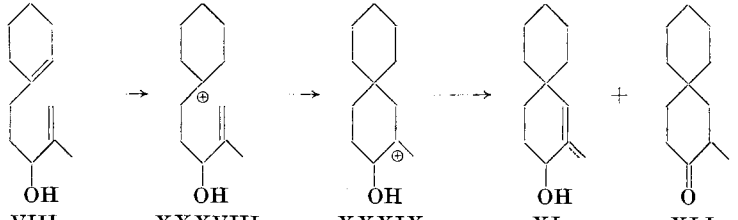
XXXVII

eines zähen Polymerisates gebildet und nur ein Drittel des Reaktionsproduktes besteht aus einer destillierbaren Flüssigkeit.

Das Destillat nimmt bei der katalytischen Hydrierung mit Platin nur 0,8 Mole Wasserstoff auf; neben dem ungesättigten Material ist ein gesättigtes Keton anwesend, das bei der Hydrierung nicht verändert wird.

Zur Entfernung des Ketons wurde das Destillat mit Girards-Reagens umgesetzt. Der ketonfreie Anteil ist ein ungesättigter Alkohol mit einer Doppelbindung. Durch Hydrierung und Oxydation läßt er sich in das gesättigte Keton überführen, das unmittelbar bei der Cyclisierung entsteht. Das Mengenverhältnis von ungesättigtem Alkohol zu Keton ist 5:1.

Diese Ergebnisse sind für den Reaktionsablauf und die Konstitution der Cyclisierungsprodukte beweisend: Der ungesättigte Alkohol VIII nimmt ein Proton an der Doppelbindung des Cyclohexanringes auf unter Bildung des Kations XXXVIII, das sich durch Cyclisierung zu einer Spiranverbindung in das Kation XXXIX umlagert. Bei der Abspaltung des Protons entsteht bevorzugt der ungesättigte Alkohol XL und daneben das gesättigte Keton XLI:



VIII XXXVIII XXXIX XL XLI

Die Cyclisierung der Vorstufe VIII zu einer Spiranverbindung ist eine Umgehung des normalen Reaktionsablaufes, die erneut zeigt, daß die Anlagerung eines Protons im Cyclisierungszentrum durch eine Sauerstoff-haltige Gruppe am benachbarten C-Atom völlig unterdrückt wird.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die Unterstützung meiner Arbeiten.

Beschreibung der Versuche*)

I. Synthese des Triols XIII

1-[1-Oxy-cyclohexyl-(1)]-4-methyl-4-oxy-pentanon-3 (X)

In eine eisgekühlte Lösung von 1,25 g Quecksilbersulfat in 125 ccm Ameisensäure (85-proc.) werden unter kräftigem Rühren 25 g fein gepulvertes Acetylenglykol (IX)[3]) in größeren Portionen innerhalb 20 Min. eingetragen. Bei jeder Zugabe steigt die Temp. um 2—3° an. Wenn alles Material gelöst ist, wird noch eine halbe Stunde unter weiterer Kühlung gerührt; es tritt dann häufig eine Trübung durch Abscheidung feiner Kristalle auf. Das Filtrat wird in eine gesätt. Ammonsulfat-Lösung gegossen und das abgeschiedene Öl wiederholt mit Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten Benzolauszüge werden mit wenig Soda-Lösung und Wasser gewaschen und das Benzol abdestilliert. Der ölige Rückstand wird i. V. von Benzolresten befreit und erstarrt dann beim Anreiben kristallin; das Rohprodukt wiegt 28 g und ist noch durch Quecksilberverbindungen verunreinigt.

Reinigung durch Kristallisation. Das Rohprodukt (28 g) wird in Pentan (125 ccm) gelöst und die trübe Lösung durch eine kurze Säule mit Aluminiumoxyd nach Brockmann filtriert. Man wäscht mit wenig Pentan nach, engt das Filtrat ein und läßt im Eisschrank auskristallisieren. Die reine Verbindung hat den Schmp. 65—66°; die Ausbeute beträgt 24,9 g = 82% d. Th.

$C_{12}H_{22}O_3$ (214,3)	Ber.	C 67,10	H 10,35
	Gef.	» 67,31	» 10,26

UV-Absorpt.-Spektrum: $\lambda_{max.}$ 270 mμ, ε 160 (Methanol).

Das Ketoglykol ist in allen organischen Lösungsmitteln leicht, in Wasser mäßig löslich.

Reinigung durch Destillation. Aus 38,5 g Rohprodukt werden 33 g eines dünnflüssigen Öls (Enoläther Xb) erhalten, Sdp. 103—105°/1,5. Das Öl kristallisiert langsam bei mehrtägigem Stehen; durch Animpfen mit dem Ketoglykol kann die Kristallisation nicht beschleunigt werden. Die Kristalle haben den Schmp. 65—66° und sind mit dem oben erhaltenen Material identisch. Im Destillationsrückstand befindet sich ein Nebenprodukt (XII), das aus Äther umkristallisiert bei 181° schmilzt (s. u.).

2,4-Dinitro-phenylhydrazon vom Schmp. 152°. Das Derivat bildet sich aus einer Lösung des Reagens in Methanol in Gegenwart einer Spur konz. Salzsäure bei Zimmertemperatur; es wird auch aus dem flüssigen Enoläther (Xb) erhalten. Die Verbindung kristallisiert aus verd. Methanol in gelben Nadeln.

$C_{18}H_{26}N_4O_6$ (394,43)	Ber.	C 54,81	H 6,65	N 14.21
	Gef.	» 54,83	» 6,83	» 14,24

2,4-Dinitro-phenylhydrazon vom Schmp. 134°. Das Derivat wird aus einer Lösung des Reagens (2 g) in Methanol (100 ccm) in Gegenwart von konz. Schwefelsäure (7 ccm) unter Erwärmen erhalten. Es bildet sich langsam nach mehrtägigem Stehen. Aus Methanol dunkelgelbe Nadeln.

$C_{18}H_{24}N_4O_5$ (376,4)	Ber.	C 57,43	H 6,43	N 14,89
	Gef.	» 57,59	» 6,39	» 14,99

UV-Absorpt.-Spektrum: $\lambda_{max.}$ 360 mμ, ε 10600 (Methanol).

*) Die Mikroanalysen sind von Herrn Dr.-Ing. A. Schoeller in Kronach durchgeführt. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert; die 2,4-Dinitrophenylhydrazone sind alle chromatographisch gereinigt.

Nebenprodukt vom Schmp. 181° (XII)

Die Verbindung wird bei allen Reaktionen mit dem Ketoglykol (X) in kleiner Menge gefunden. Sie ist in den gebräuchlichen Lösungsmitteln sehr schwer löslich; zum Umkristallisieren eignet sich Äther oder Petroläther (60—90°). Im Hochvakuum ist der Stoff bei 120° ausgezeichnet sublimierbar.

$C_{24}H_{40}O_4$ (392,56)	Ber.	C 73,43	H 10,27
	Gef.	» 73,43	» 10,20

$M_{Ber.}$ 392, $M_{Gef.}$ 386 (nach Rast).

Die Verbindung reagiert weder mit Acetanhydrid noch mit Carbonylreagenzien, sie ist gegenüber Brom gesättigt und bleibt bei der katalyt. Hydrierung mit Platin in Eisessig oder bei der Einwirkung von äther. Lithium-aluminiumhydrid-Lösung unverändert. Die Zerewitinoff-Bestimmung in absol. Xylol bei 100° zeigt keinen aktiven Wasserstoff an.

Abbau des Ketoglykols (X)[4])

0,5 g Ketoglykol werden mit 0,65 g Natrium-wismutat, 40 ccm Wasser und 1,6 ccm Phosphorsäure (d 1,72) 18 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt, bis die dunkelgelbe Mischung farblos geworden und das gesamte Wismut als Phosphat abgeschieden ist. Es wird abgesaugt, das Filter nachgewaschen und das Filtrat auf 50 ccm ergänzt. Aus 20 ccm des Filtrats wird ein p-Nitrophenylhydrazon vom Schmp. 148° (aus 50-proc. Alkohol) erhalten, welches im Misch-Schmp. mit dem entsprechenden Derivat des Acetons keine Erniedrigung zeigt (Ausbeute 82% d. Th.). Die restliche Menge des Filtrats wird mit Kochsalz gesättigt und ausgeäthert; der Ätherrückstand mehrmals aus Pentan umkristallisiert, Schmp. 28°. Im Misch-Schmp. mit dem Lacton der γ-Oxycyclohexyl-propionsäure (XI)[5]) wird keine Erniedrigung beobachtet.

1-[1-Oxy-cyclohexyl-(1)]-4-methyl-3,4-dioxy-pentan (XIII)

a) 5,93 g Ketoglykol (X) werden in Methanol gelöst und nach Zusatz von 2 ccm 4n-NaOH mit Platin und Wasserstoff geschüttelt. Innerhalb 3 Stunden beträgt die Wasserstoff-Aufnahme 640 ccm (ber. 670 ccm, 19°/752). Das Filtrat wird mit Salzsäure neutralisiert und das Methanol abgedampft, der ölige Rückstand durch Erwärmen in Äther gelöst und filtriert. Beim Einengen der äther. Lösung kristallisiert das Triol aus, durch Zufügen von Petroläther (30—60°) wird die Fällung vervollständigt. Feine Kristalle vom Schmp. 116°, Ausbeute 5,22 g = 87% d. Th.

$C_{12}H_{24}O_3$ (216,31)	Ber.	C 66,63	H 11,18
	Gef.	» 66,82	» 11,46

Das Triol ist in warmem Wasser gut löslich; zum Umkristallisieren eignet sich am besten heißer Essigester, der mit dem mehrfachen Volumen Petroläther (30—60°) versetzt wird.

b) 6,15 g Ketoglykol (X) werden in Methanol nach Zugabe von 1 ccm 10n-NaOH mit Raney-Nickel hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme ist lebhaft und nach 45 Min. mit 640 ccm beendet (ber. 680 ccm). Das Filtrat wird abgedampft, der Rückstand in heißem Essigester aufgenommen und filtriert. Beim Abkühlen kristallisiert das Triol in derben Kristallen vom Schmp. 96°; die Ausbeute beträgt 5,5 g = 89% d. Th. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Essigester-Petroläther wird das niedrig schmelzende Triol in die höher schmelzende Modifikation vom Schmp. 116° umgewandelt. Der Misch-Schmp. der beiden Modifikationen liegt zwischen dem der Komponenten oder bei 116°.

c) In eine äther. Lithium-aluminium-hydrid-Lösung, die aus 6 g gepulvertem $LiAlH_4$ in 200 ccm absol. Äther bereitet wurde, läßt man unter starkem Rühren eine Lösung aus 40,76 g Ketoglykol (X) in 500 ccm absol. Äther bei Zimmertemp. eintropfen. Nachdem die Mischung über Nacht gestanden hat, wird das überschüssige Reduktionsmittel mit Essigester zerstört und der Komplex mit kleinen Mengen Wasser hydrolysiert. Die Suspension wird filtriert und der Rückstand mit heißem Essigester mehrmals ausgezogen, der Rückstand des äther. Filtrats mit diesen Ausschüttelungen vereinigt; die Lösungen werden auf ein kleines Volumen eingeengt. Nach Zugabe von Petroläther (30—60°) kristallisieren 25,2 g Triol vom Schmp. 116°; aus den Mutterlaugen werden 14,6 g Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

Abbau mit Bleitetraacetat

121 mg Triol werden in 15 ccm abs. Chloroform gelöst und mit einer Lösung von 248 mg Bleitetraacetat in absol. Benzol gemischt. Nach 30 Min. wird dreimal mit 10 ccm Wasser ausgeschüttelt, die Benzol-Chloroform-Schicht getrocknet und abgedampft. Der Rückstand ist ein dünnflüssiges Öl (73 mg), das beim Stehen Kristalle abscheidet, die durch Sublimation i. V. gereinigt werden: Bis-cyclohexan-spiro-tetrahydrofuran-(2)-äther-4 (XV), Schmp. 89°.

$C_{18}H_{30}O_3$ (294,42)	Ber.	C 73,43	H 10,27
	Gef.	» 73,40	» 10,21

Die Verbindung ist gesättigt, besitzt keinen aktiven Wasserstoff und reagiert nicht mit Carbonylreagenzien.

Aus den wässerigen Ausschüttelungen wird nach der Destillation Aceton als p-Nitrophenyl-hydrazon vom Schmp. 148° isoliert.

1-[1-Oxy-cyclohexyl-(1)]-4-methyl-3-acetoxy-4-oxy-pentan (XVI)

5 g Triol (XIII) werden, in 12,5 ccm absol. Pyridin gelöst, mit 2,5 ccm Acetanhydrid versetzt, 12—15 Stunden bei Zimmertemp. aufbewahrt. Bei 12 mm wird das überschüssige Acetanhydrid und Pyridin abgedampft und der Rückstand i. Hochvak. destilliert: Bei 150°/0,06 (Bad) geht ein glasklarer, zäher Sirup über; Ausbeute 5,75 g (96% d. Th.). Aus Essigester-Pentan feine Nädelchen vom Schmp. 89—91°.

$C_{14}H_{26}O_4$ (258,35)	Ber.	C 65,08	H 10,14
	Gef.	» 65,21	» 9,93

Bei der Verseifung mit methanolischer Kalilauge wird das Triol vom Schmp. 116° zurückgewonnen.

1-Cyclohexenyl-4-methyl-3-acetoxy-4-oxy-pentan (XVII)

5 g Triol (XIII) werden, in 50 ccm Eisessig gelöst, mit 5 ccm Acetanhydrid und 2,5 g Kaliumacetat über Nacht im Ölbad auf 130° erhitzt. Die Lösung wird bei 50°/12 mm abgedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, mit verd. Soda-Lösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Der Ätherrückstand (4,53 g) wird i. V. destilliert; bei 117—124°/12 geht ein Vorlauf über (1,7 g), das Hauptprodukt folgt bei 120°/0,4 als dickes Öl, n_D^{20} 1,4789; Ausbeute 2,5 g.

$C_{14}H_{24}O_3$ (240,33)	Ber.	C 69,96	H 10,07
	Gef.	» 69,61	» 10,16

Die Verbindung entfärbt Brom sofort und gibt mit Tetranitromethan eine dunkle Gelbfärbung. Bei der katalytischen Hydrierung mit Pt in Eisessig nehmen 217 mg 22,5 ccm Wasserstoff auf (ber. 21,8 ccm).

Verseifung des Acetats XVII

2,3 g Acetylverbindung XVII werden mit methanolischer Kalilauge 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt, das Methanol wird abgedampft und der Rückstand wie üblich isoliert. Das ungesättigte Glykol (XVIIa) siedet bei 112°/0,2, dickflüssiges Öl, n_D^{19} 1,4910.

Bei der Spaltung mit Bleitetraacetat wird Aceton als p-Nitrophenylhydrazon vom Schmp. 148° erhalten, außerdem ein scharf riechendes Öl, das Fehlingsche Lösung beim Erhitzen reduziert; zur Kennzeichnung dient das 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 111—112°, dunkelgelbe, moosartig verzweigte Kristalle aus Methanol.

1-Cyclohexyl-4-methyl-3,4-dioxy-pentan (XVIII)

3,5 g des Glykols XVIIa werden, in Essigester gelöst, mit Platin und Wasserstoff geschüttelt. Die Wasserstoff-Aufnahme beträgt 405 ccm (anstatt 423 ccm). Das Filtrat wird abgedampft und der Rückstand aus Petroläther (30—60°) umkristallisiert, farblose Prismen vom Schmp. 62°; Ausbeute 3,35 g.

1 g des gepulverten Glykols XVIII werden in 10 ccm eiskalter, konz. Schwefelsäure gelöst. Nach einer Stunde wird auf Eis ausgegossen und das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Der Ätherrückstand gibt ein orangefarbenes 2,4-Dinitro-phenylhydrazon vom Schmp. 99°, das mit dem gleichen Derivat des Ketons XXXII (s. u.) identisch ist.

II. Umlagerungen des Triols (XIII) durch Säuren

Die Umsetzung des Triols mit konz. Phosphorsäure

5,2 g des fein gepulverten Triols werden bei Zimmertemp. unter Rühren in 50 ccm Phosphorsäure (d 1,72) eingetragen. Die Kristalle lösen sich langsam auf und es entsteht zunächst eine klare Lösung, die sich bei weiterem Stehen opaleszierend trübt. Nach 14 Stunden wird die Mischung in 150 ccm Eiswasser gegossen, ausgeäthert, die äther. Lösung mit verd. Soda-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abgedampft. Der Rückstand ist ein farbloses Öl mit angenehmem Geruch (4,61 g), Sdp. 100—113°/12. Von der Hauptfraktion mit dem Sdp. von 101—105°/12 wurde eine Probe analysiert, n_D^{20} 1,4764.

$C_{12}H_{20}O$ (180,28)	Ber.	C 79,94	H 11,18
	Gef.	» 78,97	» 11,08

Die Wiederholung der Analyse lieferte die gleichen Werte.

Das Destillat gibt kein kristallisiertes 2,4-Dinitro-phenylhydrazon und läßt sich mit Acetanhydrid in Pyridin nicht acetylieren.

Katalytische Hydrierung. 1,3 g der Hauptfraktion werden, in Eisessig gelöst, mit Platin und Wasserstoff geschüttelt. Nach 15 Min. ist die Wasserstoff-Aufnahme mit 150 ccm beendet, entspr. 0,87 Mol. Das Hydrierungsprodukt ist ein dünnflüss. Öl vom Sdp. 98—100°/12, es verbraucht langsam Brom und reagiert nicht mit Phenylisocyanat.

Die Umsetzung des acetylierten Triols (XVI) mit konz. Phosphorsäure

a) 5 g des acetylierten Triols (XVI) werden bei Zimmertemp. in 50 ccm Phosphorsäure (d 1,72) unter Rühren eingetragen; die Lösung wird nach vier Stunden auf 100 g Eis ausgegossen. Nach der üblichen Aufarbeitung werden 4,36 g

eines viskosen Sirups erhalten, der im Hochvak. bei 115°/0,02 destilliert. Die Verbindu g addiert Brom momentan und liefert nach der Verseifung ein Öl, das mit Bleitetraacetat einen positiven Test auf 1,2-Glykol zeigt; sie ist identisch mit dem ungesättigten, acetylierten Glykol XVII, da bei der katalytischen Hydrierung des Verseifungsproduktes das gesättigte Glykol XVIII vom Schmp. 62° erhalten wird.

b) Aus 10 g des acetylierten Triols XVI wird auf dem unter a) beschriebenen Weg das ungesättigte Acetat XVII gewonnen und die Reaktionsmischung 4 Stunden auf 80° erwärmt. Durch Ausgießen auf Eis und Ausäthern wird ein dünnflüssiges Öl isoliert (7,66 g). Das durch Destillation i. V. gereinigte Material ist nicht einheitlich, da ein Siedebereich über 20° mit kontinuierlichem Anstieg gefunden wird. Nach wiederholter Destillation werden zwei Hauptfraktionen A und B abgetrennt und analysiert:

Fraktion A (XIX+XX) Sdp. 98—103°/14, n_D^{22} 1,4718—1,4742

Fraktion B (XX) Sdp. 105—111°/14, n_D^{22} 1,4808—1,4846

$C_{12}H_{20}O$ (180,28)		Ber.	C 79,94	H 11,18
	A	Gef.	» 79,91	» 11,06
	B	»	» 79,94	» 11,12

Die Fraktion B wandelt sich beim Aufbewahren in ein dickflüssiges Öl um; die gleiche Erscheinung zeigt auch die Fraktion A, aber in schwächerem Maße.

Mit Platin in Eisessig verbraucht die Fraktion A 1,14 Mol (27,7 statt 24,2 ccm), die Fraktion B 1,05 Mol (31,3 statt 29,6 ccm) Wasserstoff.

Das Semicarbazon aus Fraktion A vom Schmp. 92—94° bildet sich schwer und in mäßiger Ausbeute. Das Semicarbazon aus Fraktion B vom Schmp. 99—102° kristallisiert ausgezeichnet und entsteht in sehr guter Ausbeute.

$C_{15}H_{25}N_3O_2$ (255,35)		Ber.	C 61,14	H 9,87	N 16,46
	B	Gef.	» 61,02	» 10,02	» 16,64

Der Misch-Schmp. der beiden Semicarbazone aus Fraktion A und B liegt unscharf um 95—100°.

Die Fraktionen A und B geben mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin keine kristallisierten Derivate.

1-[1-Oxy-cyclohexyl-(1)]-4-methyl-3-oxy-pentan (XXVIII)

0,8 g Semicarbazon aus Fraktion B werden mit einer Lösung aus 3 g Natrium in 50 ccm abs. Alkohol 14 Stunden im Autoklaven auf 220° erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit viel Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die Ätherauszüge werden zuerst mehrmals mit Wasser, dann mit verd. Salzsäure, mit verd. Soda-Lösung und zuletzt mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers bleibt ein dickes Öl zurück (0,62 g), das beim Anreiben mit Pentan kristallin erstarrt. Nach Sublimation im Hochvak. schmilzt der Stoff bei 81°.

$C_{12}H_{24}O_2$ (200,31)	Ber.	C 71,95	H 12,08
	Gef.	» 72,06	» 11,98

Das Glykol ist gegenüber Brom gesättigt und bildet bei Zimmertemp. leicht ein Phenylurethan als glasige Masse, die nicht kristallin erhalten wurde.

Bei der Reduktion des Semicarbazons aus Fraktion A wird das gleiche Glykol vom Schmp. 81° erhalten.

Versuche mit Benzopersäure

a) 139 mg der frisch destill. Verbindung XX (Fraktion B) werden in Chloroform gelöst und mit einer Benzopersäure-Lösung versetzt, deren Gehalt 1 Atom Sauerstoff entspricht (112 mg bei 3% Übersch.). Nach 12 Stunden wird die Lösung mit verd. Natronlauge und Wasser gewaschen und abgedampft. Der Rückstand wird mit 10 ccm Wasser unter Zusatz von 3 Tropfen 20-proc. Perchlorsäure 12 Stunden geschüttelt, mit Petroläther (30—60°) extrahiert und nach dem Waschen und Trocknen abgedampft. Man erhält ein Öl, das teilweise kristallin erstarrt. Die Kristalle werden von dem Öl getrennt und durch Sublimation im Hochvak. gereinigt. Schmp. 181°, im Misch-Schmp. mit dem Spiroketal XII keine Erniedrigung. Aus dem Öl wird ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmp. 151° in gelben Nadeln erhalten, das mit dem entsprechenden Derivat des Ketoglykols X identisch ist.

b) 198 mg von XX (Fraktion B) werden mit überschüssiger Benzopersäure-Lösung umgesetzt. Die nach 15 Stunden verbrauchte Benzopersäure entspricht 42 ccm n/10-Thiosulfat, das sind 1,9 Atome Sauerstoff pro Mol. Das Rohprodukt wird mit 5 ccm Wasser und 1,5 ccm Methanol unter Zugabe von 0,1 ccm 20-proc. Perchlorsäure über Nacht geschüttelt. Die Aufarbeitung erfolgt wie üblich. Der Rückstand ist ein Öl, das bei 130°/10 überdestilliert; es gibt einen negativen Test mit Bleitetraacetat und entfärbt Brom sofort.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon. Sehr schwer lösliche, leuchtend rote Nadeln vom Schmp. 201° (aus Dioxan-Methanol).

$C_{18}H_{22}N_4O_5$ (374,39)	Ber.	C 57,74	H 5,92	N 14,97
	Gef.	» 57,73	» 5,86	» 14,79

UV-Absorpt.-Spektrum: $\lambda_{max.}$ 390 mμ, ε 10100 (Methanol).

c) 245 mg des Enoläthers Xb werden mit überschüss. Benzopersäure-Lösung umgesetzt und nach 24 Stunden wie vorstehend beschrieben aufgearbeitet. Der Rückstand liefert ein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon vom Schmp. 201°, welches mit dem unter b) erhaltenen identisch ist.

Die Umsetzung des Ketoglykols X mit Ameisensäure

6,2 g Ketoglykol (X) werden mit 60 ccm wasserfreier Ameisensäure 2 Stunden auf 80° erwärmt. Die Mischung wird nach dem Erkalten in Wasser gegossen, ausgeäthert, die Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet und abgedampft. Das Rohprodukt destilliert bei 110°/0,25 als dickflüssiges Öl (2,1 g); als Rückstand bleiben große Mengen Harz. Das Destillat wird mit Dinitro-phenylhydrazin-Reagens längere Zeit auf dem Wasserbad erwärmt, aus den zunächst ölig abgeschiedenen Produkten wird durch Chromatographieren ein reines Präparat in dunkelroten Nadeln vom Schmp. 201° isoliert. Das Derivat ist im Misch-Schmp. und Misch-Chromatogramm identisch mit dem oben beschriebenen Derivat aus der Verbindung XX.

Die Umsetzung des Triols (XIII) mit konz. Schwefelsäure

10 g gepulvertes Triol (XIII) werden in 100 ccm eisgekühlte, konz. Schwefelsäure innerhalb 15 Min. unter Rühren eingetragen und die klare Lösung nach 1 Stunde auf 300 g Eis ausgegossen. Das abgeschiedene Öl wird in Äther aufgenommen, der Äther mit verd. Soda-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand ist ein farbloses, dickliches Öl (8,4 g), welches i. V. destilliert ein ungewöhnliches Verhalten zeigt: Bei 1 mm siedet der Stoff zuerst bei 70° und geht als viskoses Öl über, bei weiterem Erhitzen fällt der Sdp. langsam bis auf 63° und bleibt dann konstant, das Destillat ist dünnflüssig; die Ausbeute beträgt 7,3 g.

Aus 7,3 g Destillat werden mit Semicarbacidacetat in 50-proc. Methanol 13,6 g Semicarbazon vom Schmp. 95—99° erhalten. Bei häufigem Umkristallisieren steigt der Schmp. auf 100—103° an, sinkt aber bei weiterem Umkristallisieren wieder um mehrere Grade ab. Der unscharfe Schmp. ist bei allen Präparaten auffallend.

Zur chromatographischen Reinigung werden 11,1 g rohes Semicarbazon in reichlichen Mengen Benzol gelöst; durch Abdestillieren bis auf 400 ccm erhält man eine wasserfreie Lösung, die auf eine mit 450 g Aluminiumoxyd nach Brockmann beschickte Säule aufgegossen und zuerst mit einem Gemisch von Benzol-Methanol 100:0,5 (Fraktion 1—40) und weiter mit einem Gemisch von Benzol-Methanol 100:2 (Fraktion 41—54) eluiert wird. Es werden Fraktionen von 150 ccm aufgefangen und der Rückstand nach Abdampfen des Lösungsmittels gewogen.

Die Fraktionen 9—16 und 44—48 enthalten die Hauptmengen des eingesetzten Materials; sie werden aus verd. Methanol umkristallisiert und liefern die Semicarbazone A und B, die beide bei 96—100° schmelzen und im Misch-Schmp. oben keine Erniedrigung zeigen.

Spaltung der Semicarbazone

Je 2 g der Semicarbazone A und B werden in 25 ccm 2n-Schwefelsäure und 50 ccm Petroläther (30—60°) geschüttelt, bis alles Semicarbazon gelöst ist. Die Petroläther-Schicht wird gewaschen, getrocknet und destilliert.

Verbindung aus Semicarbazon A. Sdp.103,5°/13, n_D^{22} 1,4745.

Verbindung aus Semicarbazon B. Sdp. 100,5°/13 n_D^{22} 1,4712.

$C_{12}H_{20}O$ (180,28)	Ber.	C 79,94	H 11,18
A	Gef.	» 78,70	» 11,08
B	»	» 78,76	» 11,07

Die Destillate A und B enthalten etwa 20% des Oxyketons XXI.

A und B sind dünnflüssige Öle, die Brom sofort verbrauchen und mit Tetranitromethan eine schwarzbraune Färbung geben. Beim Aufbewahren werden die Destillate dickflüssiger. Mit Semicarbazidacetat liefern die dickflüssigen Öle die beschriebenen Semicarbazone zurück.

Katalytische Hydrierung der Spaltprodukte. Je 0,9 g der Destillate A und B werden mit Platin in Eisessig hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme beträgt 125 bzw. 127 ccm (ber. 121 ccm). Die Filtrate werden mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Die hydrierten Verbindungen besitzen den gleichen Sdp. von 96,5—97,5°/13, n_D^{21} 1,4568 und 1,4571. Die Destillate sind bewegliche Flüssigkeiten von schwachem, ätherischem Geruch; in Chloroform gelöst, entfärben sie Brom langsam, bleiben aber mit Tetranitromethan gemischt, farblos. Sie reagieren nicht mit Acetanhydrid, Phenylisocyanat und Dinitro-phenylhydrazin.

Die Reduktion der Semicarbazone nach Wolff-Kishner wird mit je 1,25 g Semicarbazon A und B mit einer Lösung von 4,5 g Natrium in 75 ccm abs. Alkohol durchgeführt. Aus beiden Semicarbazonen wird das kristallisierte Glykol XXVIII vom Schmp. 81° erhalten.

Die Umsetzung des Triols (XIII) mit Eisessig

10 g kristallisiertes Triol (XIII) werden mit 100 ccm Eisessig 38 Stunden im Ölbad auf 130° erhitzt. Die schwach gefärbte Lösung wird nach dem Erkalten in 300 ccm Wasser gegossen und 4-mal mit 150 ccm Benzol ausgeschüttelt. Die

vereinigten Benzolextrakte werden mit verd. Soda-Lösung und Wasser gewaschen und nach dem Abdestillieren des Benzols im Hochvak. fraktioniert.

Sdp. 54—60°/0,08, n_D^{19} 1,4708, 5,2 g.

Sdp. 96—109°/0,08, n_D^{19} 1,4790, 4,7 g.

Das hochsiedende Destillat ist das ungesättigte, acetylierte Glykol XVII und wird nach Verseifung und Hydrierung in das gesättigte Glykol XVIII vom Schmp. 62° übergeführt.

Das tiefsiedende Destillat enthält etwa 10% Keton (2,4-Dinitro-phenylhydrazon, Schmp. 91,5°, s. u.).

Zu dessen Abtrennung werden 5 g des tiefsiedenden Destillats mit 15 ccm abs. Alkohol, 1,75 ccm Eisessig und 2,5 g Girards-Reagens 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Die erkaltete Lösung wird in 125 ccm Eiswasser gegossen und mit 3,87 g kristall. Natriumcarbonat versetzt. Man äthert aus, wäscht die äther. Lösung mit verd. Soda-Lösung und Wasser und trocknet über Natriumsulfat.

Der Ätherrückstand (4,5 g) ist eine viskose Flüssigkeit, die bei 66—71°/0,6 siedet (n_D^{20} 1,4702) und durch Acetanhydrid in Pyridin nicht verändert wird; in Chloroform-Lösung wird Brom langsam verbraucht, während die Mischung mit Tetranitromethan farblos bleibt. Die Verbindung ist mit dem Tetrahydrofuran-Derivat XXXIII identisch.

4-Spirocyclohexyl-2[2-oxy-isopropyl-(2)]-tetrahydrofuran (XXXIII)

a) 2 g kristall. Triol (XIII) werden in 40 ccm absol. Benzol gelöst mit 25 mg Jod 10 Stunden am Rückfluß erhitzt, dabei werden im Kühler geringe Mengen Wasser kondensiert. Die Benzol-Lösung wird nach dem Erkalten mit Wasser und einigen Tropfen Bisulfit-Lauge gewaschen und nach dem Abdampfen des Benzols i. V. destilliert. Sdp. 64—67°/0,05, n_D^{21} 1,4702; Ausbeute 1,4 g. Die Verbindung ist ein dickflüssiges Öl mit schwachem Duft.

b) 2 g Enoläther (Xb) werden mit Platin in Methanol hydriert. Die Wasserstoff-Aufnahme beträgt 236 statt 248 ccm. Das Filtrat wird abgedampft und destilliert; Sdp. 66—68°/0,2, n_D^{21} 1,4703.

Wasserabspaltung mit Phosphoroxychlorid (XXXIII → XIX)

4,1 g der Verbindung XXXIII, 70 ccm abs. Pyridin und 20 ccm Phosphoroxychlorid werden 1 Stunde im Ölbad am Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Mischung wird auf 350 g Eis und 350 ccm 2n-Salzsäure gegossen und das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Die äther. Lösung wird gründlich gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand ist ein dünnflüssiges Öl mit dem Sdp. 109 bis 119°/11, n_D^{22} 1,4737; Ausbeute 3,18 g = 85% d. Th.

Bei der katalytischen Hydrierung mit Platin in Eisessig nimmt die Verbindung schnell 1 Mol Wasserstoff auf.

1-Cyclohexenyl-4-methyl-pentanon-3 (XXXI)

a) 2,9 g der Verbindung XIX werden mit 0,5 g Toluolsulfonsäure und 50 ccm Benzol 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird mit verd. Soda-Lösung und Wasser gewaschen und destilliert; Sdp. 115—119°/12, n_D^{20} 1,4752; Ausbeute 2,3 g. Das Keton ist ein dickliches Öl mit angenehmem Geruch.

Semicarbazon. Farblose Nadeln aus verd. Methanol, Schmp. 110°.
UV-Absorpt.-Spektrum: $\lambda_{max.}$ 227,5 mμ, ε 10200 (Methanol).

2,4-Dinitro-phenylhydrazon. Goldgelbe Nadeln aus Methanol, Schmp. 91,5°.

$C_{18}H_{24}N_4O_4$ (360,4)	Ber.	C 59,98	H 6,71	N 15,55
	Gef.	» 60,12	» 6,76	» 15,74

UV-Absorpt.-Spektrum: $\lambda_{max.}$ 362,5 mμ, ε 18450 (Methanol).

b) 5 g kristall. Triol (XIII) werden mit 100 ccm 20-proc. Schwefelsäure unter kräftigem Rühren 2 Stunden auf 125° erhitzt. Nach dem Erkalten wird das abgeschiedene Öl ausgeäthert, der Äther mit verd. Soda-Lösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand (3,6 g) hat den Sdp. 112—115°/10, $n_D^{2)}$ 1,4740; die Ausbeute ist 3,8 g = 80% d. Th. Das Keton wurde über das Semicarbazon gereinigt. Sdp. 113,5/10, n_D^{21} 1,4720.

$C_{12}H_{20}O$ (180,28)	Ber.	C 79,94	H 11,18
	Gef.	» 79,61	» 10,93

Die für 599 mg des ungesättigten Ketons XXXI nach 48 Stunden verbrauchte Menge Benzopersäure entspricht 2,02 Atomen Sauerstoff pro Mol. Das Reaktionsprodukt wird in der üblichen Weise isoliert und mit verd. Perchlorsäure hydrolysiert. Man extrahiert mit Äther und verseift den Ätherrückstand mit methanolischer Kalilauge. Das Hauptprodukt ist eine Säure, die bei einer Badtemperatur von 120°/10 überdestilliert; farbloses, dickflüssiges Öl mit stark positivem Test auf 1,2-Glykol.

1-Cyclohexyl-4-methyl-pentanon-3 (XXXII)

Das ungesättigte Keton XXXI nimmt in Methanol gelöst in Gegenwart von 5-proc. Pd-Kohle schnell 1 Mol Wasserstoff auf (ber. 108, gef. 106,5 ccm). Das gesättigte Keton hat den Sdp. 111°/10, n_D^{20} 1,4592; dickliches Öl mit auffallend starkem, angenehmem Geruch.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon. Aus Methanol orangefarbene, derbe Kristalle vom Schmp. 99°.

$C_{18}H_{26}N_4O_4$ (362,42)	Ber.	C 59,65	H 7,23	N 15,46
	Gef.	» 59,78	» 7,27	» 15,72

Spaltung des 2,4-Dinitro-phenylhydrazons aus dem Keton XXXI[12])

0,6 g 2,4-Dinitrophenyl-hydrazon vom Schmp. 91,5° werden mit einer Mischung von 5 ccm Brenztraubensäure, 3 ccm Eisessig, 3 ccm Chloroform, 0,6 ccm Wasser und 0,06 ccm konz. Salzsäure 15 Stunden auf 60° erwärmt. Die Lösung wird von dem Dinitro-phenylhydrazon der Brenztraubensäure abdekantiert und nach Verdünnen mit Äther zuerst mehrmals mit Wasser, dann mit verd. Soda-Lösung und wieder mit Wasser gewaschen, bis die Waschwässer farblos bleiben. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels bleibt ein öliger Rückstand, der beim Anreiben kristallisiert. Die Verbindung sublimiert ausgezeichnet im Hochvak. bei 90° in derben Kristallen vom Schmp. 116°; sie ist gesättigt und gibt eine positive Jodoform-Probe auf Methylketon.

$C_{15}H_{24}O_4$ (268,34)	Ber.	C 67,14	H 9,02	
	Gef.	» 67,22	» 9,05	

UV-Absorpt.-Spektrum: $\lambda_{max.}$ 280 mμ, ε 25 (Hexan).

2,4-Dinitrophenylhydrazon. Sehr schwer lösliche, blaßgelbe Nadelbüschel aus Dioxan-Methanol, Schmp. 182°.

III. Synthesen mit dem Acetylenalkohol (XXXIV)

1-[1-Oxy-cyclohexyl-(1)]-4-methyl-3-oxy-pentin-1 (XXXV)

In eine Lösung von 18,6 g 1-Oxy-cyclohexyl-äthin (XXXIV) in 50 ccm abs. Äther werden nach Zugabe einer Spatelspitze Kupfer-I-chlorid unter Rühren langsam 240 ccm 2n-Äthylmagnesiumbromid-Lösung eingetropft; die Mischung wird über Nacht auf dem Wasserbad gerührt. Es werden dann 15 ccm Isobutyraldehyd, in 50 ccm absol. Äther gelöst, zugetropft und noch 6 Stunden wird auf dem Wasserbad gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Eis und verd. Schwefelsäure zerlegt, der Äther abgetrennt und die wäßrige Schicht mehrmals mit Äther extrahiert. Die äther. Lösungen werden gewaschen, der Äther wird abdestilliert und der Rückstand durch Kochen mit Benzol entwässert. Das Acetylenglykol geht bei 118—119°/1 als sehr viskoses Öl über, das beim Stehen langsam durchkristallisiert. Aus Petroläther (30—60°) feine Nadeln vom Schmp. 76°. Die Ausbeute beträgt 80% d. Th.

$C_{12}H_{20}O_2$ (196,28)	Ber.	C 73,42	H 10,27
	Gef.	» 73,32	» 10,13

Katalytische Hydrierung. 0,7 g Acetylenglykol XXXV werden, in Essigester gelöst, mit Platin und Wasserstoff geschüttelt. Es werden schnell 180 ccm Wasserstoff aufgenommen (ber. 175 ccm). Aus dem Filtrat wird nach dem Abdampfen des Lösungsmittels ein Öl gewonnen, das aus Hexan farblose Kristalle vom Schmp. 81° liefert; Ausbeute 0,6 g.

Die Verbindung gibt im Misch-Schmp. mit dem Glykol XXVIII vom Schmp. 81° keine Erniedrigung.

1-[1-Oxy-cyclohexyl-(1)]-4-methyl-pentin-1-on-3 (XXXVI)

Zu einer Lösung von 5,9 g Acetylenglykol XXXV in 10 ccm Aceton wird unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser tropfenweise eine Lösung von 2,6 g Chromsäure, 7,5 ccm Wasser und 2,2 ccm konz. Schwefelsäure zugegeben, bis das Oxydationsmittel nicht mehr verbraucht wird[13]). Man verdünnt mit 15 ccm Wasser und ätherт aus. Der Ätherrückstand ist luftempfindlich und wird unter Stickstoff destilliert. Sdp. 113—114°/0,9, n_D^{20} 1,4922; Ausb. 4 g dickflüssiges Öl.

UV-Absorpt.-Spektrum: $\lambda_{max.}$ 217, 5 mμ, ε 4040 (Hexan).

2,4-Dinitro-phenylhydrazon. Aus verd. Methanol orangegelbe Nadeln vom Schmp. 125°.

$C_{18}H_{22}N_4O_5$ (374,39)	Ber.	C 57,74	H 5,92	N 14,97
	Gef.	» 57,82	» 5,86	» 14,97

UV-Absorpt.-Spektrum: $\lambda_{max.}$ 367,5 mμ, ε 9240 (Methanol).

2-Spiro-cyclohexyl-4-isopropyliden-tetrahydrofuran (XX) und *1-[1-Oxy-cyclohexyl-(1)]-4-methyl-pentanon-3* (XXI)

3,31 g Acetylenketon XXXVI werden, in Essigester gelöst, mit Platin und Wasserstoff geschüttelt. Innerhalb 45 Min. beträgt die Wasserstoff-Aufnahme 900 ccm (ber. 814 ccm für 2 Mole). Nach dem Filtrieren und Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand destilliert. Sdp. 96—98°/10, n_D^{19} 1,4778; Ausbeute 2 g. Daneben wird ein höher siedender Nachlauf bei 160—162°/10 erhalten, ein zähes Öl (0,71 g), das aus Hexan derbe Kristalle vom Schmp. 81° liefert und im Misch-Schmp. mit dem Glykol XXVIII keine Erniedrigung zeigt.

Die niedrig siedende Fraktion ist der Enoläther XX, ein dünnflüssiges Öl von schwachem Geruch, das Brom momentan entfärbt und mit Tetranitromethan eine tiefbraune Farbreaktion zeigt. Die Verbindung gibt kein kristallisiertes 2,4-Dinitro-phenylhydrazon.

Semicarbazon. Aus verd. Methanol derbe Kristalle vom Schmp. 99—100°.

$C_{13}H_{25}N_3O_2$ (255,35)	Ber. C 61,14	H 9,87	N 16,46
	Gef. » 61,16	» 9,89	» 16,77

UV-Absorpt.-Spektrum: $\lambda_{max.}$ 227,5 mμ, ε 9160 (Methanol).

Der dünnflüssige Enoläther XX verändert sich beim Stehen und geht langsam in das Oxyketon XXI über, ein sehr viskoses Öl mit dem Brechungsindex n_D^{19} 1,4785.

Katalytische Hydrierung. Der frisch destillierte Enoläther XX nimmt bei der Hydrierung mit Platin in Essigester glatt 1 Mol Wasserstoff auf (ber. 23,9, gef. 23,5 ccm).

Umlagerung mit verd. Schwefelsäure. 0,7 g des frisch dest. Enoläthers XX werden mit 10 ccm 20-proc. Schwefelsäure 2 Stunden auf 120° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird durch Destillation gereinigt. Sdp. 115—116°/11, n_D^{19} 1,4738; Ausbeute 0,5 g. Das Destillat hat einen angenehmen Geruch und liefert ein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon vom Schmp. 91,5°, das mit dem entsprechenden Derivat aus dem Keton XXXI identisch ist.

IV. Synthese und Cyclisierung des Alkohols VIII

1-Cyclohexenyl-4-methyl-3-acetoxy-penten-4 (VIIIa)

9,54 g des acetylierten Triols XVI werden, in 140 ccm abs. Pyridin gelöst, unter Rühren langsam mit 40 ccm Phosphoroxychlorid versetzt, die Mischung erwärmt sich stark und färbt sich dunkel. Durch weiteres Erhitzen während 1 Stunde wird die Reaktion zu Ende geführt und das abgekühlte Reaktionsprodukt auf eine Mischung von 700 g Eis und 700 ccm 2n-Salzsäure ausgegossen. Das abgeschiedene Öl wird in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers wird das Rohprodukt (7,6 g) durch Destillation gereinigt, es ist ein dünnflüssiges Öl vom Sdp. 136°/12, n_D^{22} 1,4752; die Ausbeute beträgt 6,6 g = 80% d. Th.

Das Destillat enthält geringe Mengen des Ketons XXXI, das durch sein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon vom Schmp. 91,5° erkannt wird. Das Keton wird nach dem Verseifen des Acetats entfernt.

1-Cyclohexenyl-4-methyl-3-oxy-penten-4 (VIII)

Aus 16,1 g der rohen Acetylverbindung VIIIa wird nach dem Verseifen mit methanolischer Kalilauge der Alkohol in der üblichen Weise isoliert; Ausbeute 13,4 g. Zur Entfernung des Ketons (s. o.) löst man das verseifte Material in 50 ccm abs. Alkohol, versetzt mit 5,8 ccm Eisessig und 3 g Girards-Reagens und erwärmt 1 Stunde auf dem Wasserbad. Nach dem Abkühlen wird die Mischung in 800 ccm Eiswasser gegossen und mit 12,9 g kristall. Soda versetzt. Das abgeschiedene Öl wird wie üblich isoliert (11,74 g). Der ungesättigte Alkohol hat den Sdp. 128—131°/10, n_D^{22} 1,4926; Ausbeute 10,5 g.

$C_{12}H_{20}O$ (180,28)	Ber. C 79,94	H 11,18	
	Gef. » 79,62	» 10,96	

Durch Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin wird das reine Acetat VIIIa mit dem Sdp. 130—133°/10, n_D^{20} 1,4762 erhalten.

Katalytische Hydrierung. 0,61 g des ungesätt. Alkohols VIII nehmen in Methanol in Gegenwart von Platin 2 Mole Wasserstoff auf (ber. 163,2, gef. 161,2 ccm). Der gesättigte Alkohol (XXXVII) hat den Sdp. 123°/10, n_D^{20} 1,4667.

Phenylurethan. Aus Pentan lange Nadeln vom Schmp. 58—68°.

Oxydation des Alkohols XXXVII. 0,38 g werden, in 1 ccm Aceton gelöst, tropfenweise unter Rühren und Kühlen mit einer Lösung von 160 mg Chromtrioxyd in 0,75 ccm Wasser und 0,22 ccm konz. Schwefelsäure versetzt. Nach Beendigung der Oxydation wird mit 15 ccm Wasser verdünnt und wie üblich aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt ist ein stark duftendes Öl, Ausbeute 0,32 g.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon. Aus Methanol orangefarbene Kristalle vom Schmp. 99°. Die Kristalle geben im Misch-Schmp. mit dem 2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Ketons XXXII keine Erniedrigung.

Cyclisierung des Alkohols VIII

5 g des ungesättigten Alkohols VIII werden mit 50 ccm abs. Benzol und 3 ccm Bortrifluorid-Ätherat gemischt und 12 Stunden bei Zimmertemp. aufbewahrt. Die dunkel gefärbte Lösung wird mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen, getrocknet und destilliert. Sdp. 132—142°/10, dickflüssiges Öl, n_D^{17} 1,4841; Ausbeute 1,6 g. Der Destillationsrückstand ist ein Harz.

0,24 g Destillat nehmen in Eisessig in Gegenwart von Platin 26 ccm Wasserstoff auf (ber. 31,8 ccm).

2,4-Dinitro-phenylhydrazon. Aus dem Destillat und seinem Hydrierungsprodukt wird das gleiche Dinitro-phenylhydrazon gewonnen, orangefarbene Nadeln aus Methanol vom Schmp. 138°.

$C_{18}H_{24}N_4O_4$ (360,4)	Ber.	C 59,98	H 6,71	N 15,55
	Gef.	» 60,07	» 6,70	» 15,43

UV-Absorpt.-Spektrum: $\lambda_{max.}$ 365 mμ, ε 12600 (Methanol).

Aus 1,2 g des Cyclisierungsproduktes wird in der mehrfach beschriebenen Weise das Keton mit Girards-Reagens abgetrennt, die ketonfreie Fraktion wiegt 0,8 g, die Keton-Fraktion 0,2 g.

Hydrierung und Oxydation der ketonfreien Fraktion: 0,8 g Rohprodukt werden mit Platin in Eisessig hydriert, vom Katalysator abfiltriert und der Eisessig i. V. abgedampft. Der Rückstand wird in 2 ccm Aceton gelöst, tropfenweise unter Rühren und Kühlen mit einer Lösung von 0,3 g Chromsäure in 1,5 ccm Wasser und 0,45 ccm konz. Schwefelsäure versetzt, bis kein Oxydationsmittel mehr verbraucht wird. Nach Verdünnen mit Wasser wird ausgeäthert, die äther. Lösung mit Wasser gewaschen und abgedampft. Aus dem Rückstand wird ein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon vom Schmp. 138° isoliert, das mit dem oben beschriebenen Derivat vom Schmp. 138° im Misch-Schmp. und Misch-Chromatogramm identisch ist.

(Mitteilung aus dem Chemischen Institut der Universität Halle/Saale)

Über die sterische Hinderung bei der Bildung von Basenkomplexen des Hämins, Häms und EisenII-phthalocyanins[1])

Von *Wolfgang Langenbeck*, *Hermann Schubert* und *Heinz Giesemann*

(Eingelaufen am 24. August 1953)

(Mit 7 Figuren im Text)

Bei der Bildung von Metallkomplexen ist eine sterische Hinderung bisher kaum beobachtet, jedenfalls nicht systematisch studiert worden[2]). Offenbar ist in der Umgebung eines Metallions meist genug Platz vorhanden, um 4 oder 6 komplexbildende Gruppen anlagern zu können. Eine sterische Hinderung ist nur dann möglich, wenn die Komponenten eine ungewöhnlich große Raumerfüllung und zugleich eine starre Atomanordnung besitzen. Die beiden Bedingungen sind beim Hämin, Häm und EisenII-phthalocyanin erfüllt. Die Röntgen-Struktur-Analyse des Phthalocyanins[3]) und sein Aufbau aus Stuart-Modellen zeigt, daß die Molekel des EisenII-phthalocyanins eine kompakte und starre Platte bildet, die nur in der Mitte einen schmalen kreuzförmigen Schlitz trägt. Am Kreuzungspunkt ist das EisenII-ion eingebaut (Fig. 1). Ganz ähnlich müssen wir uns zweifellos die Häminmolekel vorstellen.

Hämin und Häm sind koordinativ ungesättigt und haben bekanntlich die Neigung, 2 Molekeln einer organischen Base anzulagern. So entstehen die Parahämatine und Hämochromogene. Von allen bisher untersuchten Basen haben Imidazol und einige seiner

[1]) Vorläufige Mitteilung: W. Langenbeck u. H. Schubert, Naturwissenschaften **39**, 211 (1952). Zuerst vorgetragen im Chemischen Colloquium der Universität Jena am 5. 2. 1952. Vortragsreferate: Angew. Chem. **64**, 167, 624 (1952); XIII. Intern. Congr. of Pure and Applied Chemistry, Stockholm 1953, Abstracts S. 173.

[2]) Bei metallfreien Molekülverbindungen, den Pikraten der aromatischen Kohlenwasserstoffe, hat M. Orchin [J. org. Chemistry **16**, 1165 (1951)] am Beispiel des 9-Methyl-benzanthracens eine sterische Hinderung durch die Methylgruppe festgestellt.

[3]) Vgl. Advances Protein Chem. **4**, 415 (1947).

Derivate die höchste Affinität zum Hämin[4]). R. P. Linstead[5]) hat eine Verbindung aus EisenII-phthalocyanin und 2 Molekeln Pyridin isoliert, die den Hämochromogenen analog sein muß[6]). Wir schlagen vor, diese Verbindungsklasse als Phthalochromogene zu bezeichnen.

In der vorliegenden Arbeit wird eine Anzahl von heterocyclischen Basen, insbesondere Imidazolderivaten, auf ihre Affinität zum Hämin, Häm und EisenII-phthalocyanin geprüft. Als Prüfmethode dient dabei die qualitative Beobachtung und quantitative Messung der Spektren[7]). Daraus wird sich dann eine einfache Regel über die Beziehungen zwischen Konstitution, Affinität und Reaktionsgeschwindigkeit ergeben, die sich zwanglos als sterische Hinderung deuten läßt. Wir betrachten zunächst die Ergebnisse der Versuche.

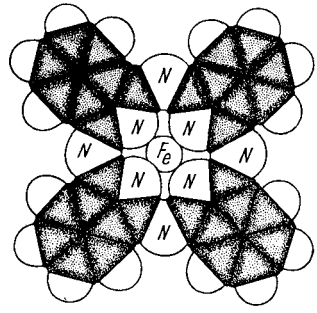
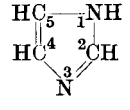


Fig. 1. Stuart-Modell des EisenII-phthalocyanins

I. Bildung der Parahämatine in wäßriger Lösung

$2 \cdot 10^{-4}$ molare Lösungen von Hämin in 1-proc. Sodalösung[8]) wurden mit der 20-fachen molaren Menge der Basen versetzt. Bei folgenden Imidazolderivaten zeigte sich sofort das Parahämatin-Spektrum:

Imidazol
4(5)-Methyl-imidazol
4(5)-Phenyl-imidazol
4(5)-Phenyl-imidazol-p-sulfosäure
4(5)-Biphenylyl-imidazol
4(5)-Alanyl-imidazol (Histidin)
1,5-Dimethyl-imidazol



Numerierung der Ringatome des Imidazols

Vom 4(5)-Naphthyl-(1)-imidazol und 4(5)-Naphthyl-(2)-imidazol wurden früher kristalline Parahämatine isoliert[9]).

---

[4]) W. Langenbeck, Naturwissenschaften **20**, 124 (1932); Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 842 (1932).

[5]) J. chem. Soc. [London] **1938**, 1162.

[6]) Bei einer Verbindung mit 6 Molekeln Anilin liegt dagegen ein anderer Typ vor.

[7]) Zahlreiche Spektralkurven, die hier aus Gründen der Raumersparnis nicht wiedergegeben sind, finden sich in der Dissertation von H. Schubert, Halle 1953.

[8]) Die Versuche der vorläufigen Mitteilung, Naturwissenschaften **39**, 211 (1952) beziehen sich alle auf solche wäßrigen Lösungen.

[9]) W. Langenbeck u. H. J. Haase, Chem. Ber. **84**, 531 (1951). In dieser Arbeit wurde bereits vermutet, daß die fehlende Affinität des 4,5-Diphenyl-imidazols auf sterische Hinderung zurückzuführen sei.

Kein Parahämatinspektrum in wäßriger Lösung wurde mit folgenden Imidazolderivaten beobachtet:

2-Methyl-imidazol
2-Äthyl-imidazol
2-n-Propyl-imidazol
2-n-Hexyl-imidazol
2-Phenyl-imidazol
2-Cyclohexyl-imidazol
2-Äthyl-4(5)-methyl-imidazol
2,4(5)-Dimethyl-imidazol
1,4-Dimethyl-imidazol[10])
4,5-Dimethyl-imidazol
4,5-Diäthyl-imidazol
4,5-Diisopropyl-imidazol
4,5-Diphenyl-imidazol
4,5-Dicyclohexyl-imidazol
4,5-Difuryl-imidazol
4(5)-Phenyl-5(4)-furyl-imidazol
Imidazol-4,5-dicarbonsäure[11])
2,4,5-Trimethyl-imidazol
2,4,5-Triphenyl-imidazol (Lophin)
2,4,5-Trifuryl-imidazol

II. Bildung der Hämochromogene in wäßriger Lösung

Die im Abschnitt I angegebene Häminlösung wurde mit wenig Natriumdithionit reduziert. Ein Hämochromogenspektrum gaben:

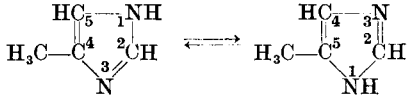
Imidazol
4(5)-Methyl-imidazol
1,5-Dimethyl-imidazol

Keine Hämochromogenspektren gaben:

2-Methyl-imidazol, 1,4-Dimethyl-imidazol, 4,5-Dimethyl-imidazol, 2,4,5-Trimethyl-imidazol.

Nur mit sehr großem (200fachem) Überschuß an 2-Methyl- und 4,5-Dimethyl-imidazol wurde bei der quantitativen spektrographischen Messung eine Spektralkurve gefunden die auf eine partielle Hämochromogenbildung hindeutet[12]). Es wurde aber kein regelrechtes Hämochromogenspektrum erhalten. Diese wenigen Beispiele deuten darauf hin, daß sich die Imidazolderivate gegen Hämin und Häm analog verhalten.

Die bisher mitgeteilten Versuche lassen sich in folgender Regel zusammenfassen: Alle Imidazolderivate, die in 2- oder 4-Stellung einen Substituenten tragen, haben in schwach alkalischer wäßriger Lösung keine oder nur eine äußerst geringe Affinität zum Hämin und Häm. Die hohe Affinität der 4(5)-Monoderivate, die derjenigen des Imidazols mindestens gleichkommt, erklärt sich durch die Tautomerie:



Solche Derivate können vollständig als 5-Derivate reagieren. Bei gleichzeitiger Substitution in 1-Stellung wird die tautomere Umlagerung naturgemäß unmöglich. Bei 4,5-Disubstitutionsprodukten ist trotz möglicher Umlagerung die 4-Stellung immer besetzt.

[10]) Das 1,4- und 1,5-Dimethyl-imidazol wurden für den vorliegenden Zweck erstmalig völlig rein und kristallin dargestellt. Schon geringe Verunreinigungen der 1,4- mit 1,5-Verbindung täuschen Parahämatinbildung vor.

[11]) Entgegen der Angabe von J. Keilin, Biochem. J. **37**, 281 (1943).

[12]) Vgl. Dissertation H. Schubert, Halle 1953, S. 65, 66.

III. Bildung der Parahämatine in Chloroformlösung

Versuche mit Eisenphthalocyanin in nichtwäßrigen Lösungsmitteln, die weiter unten beschrieben werden, wiesen uns darauf hin, daß bei Abwesenheit von Wasser die Affinitätsverhältnisse etwas verändert sind. Wir haben deshalb auch Versuche über die Parahämatinbildung in Chloroformlösung angestellt.

Eine gewogene Menge Hämin wurde mit der 100-fachen molaren Menge Base in wenig Chloroform heiß gelöst und dann mit Chloroform auf eine $2 \cdot 10^{-4}$ molare Häminkonzentration verdünnt. Alle Imidazole, die in wäßriger Lösung Parahämatine bildeten (s. o.), taten dies auch in Chloroformlösung. Darüber hinaus wurde ein rasches Auftreten der Parahämatinbanden beobachtet mit:

Benzimidazol
Tetrahydro-benzimidazol
Naphthimidazol
5,6-Dimethyl-benzimidazol.

Eine verzögerte Parahämatinbildung trat nach 1 bis 24 Stunden ein bei:

2-Methyl-imidazol, 2-Äthyl-imidazol, 2,4(5)-Dimethyl-imidazol, 2-Äthyl-4(5)-methyl-imidazol, 2-n-Propyl-imidazol, 2-n-Hexyl-imidazol (24 Stunden), 4,5-Dimethyl-imidazol, 4,5-Diäthyl-imidazol.

Geringe Zusätze von Äthylalkohol oder Dioxan brachten bei diesen Lösungen das Parahämatinspektrum sofort zum Verschwinden.

Keine Parahämatinbildung trat nach 3 Tagen ein bei:

2-Isopropyl-imidazol, 2-Phenyl-imidazol, 2-Cyclohexyl-imidazol, 2-Methyl-benzimidazol, 2-Methyl-tetrahydro-benzimidazol, 2-Methyl-naphthimidazol, 2,4(5)-Diphenyl-imidazol, 4(5)-Phenyl-5(4)-methyl-imidazol, 4,5-Diphenyl-imidazol, 4,5-Dicyclohexyl-imidazol, 4,5-Difuryl-imidazol, 4(5)-Phenyl-5(4)-furyl-imidazol, 4,5-Imidazoldicarbonsäure-dimethylester, 2,4,5-Trimethyl-imidazol.

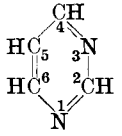
Einige dieser Basen wurden ohne jedes Lösungsmittel mit Hämin geschmolzen. Die Schmelze wurde dann in dünner Schicht auf eine Glasplatte aufgetragen und spektrometrisch untersucht. Es trat in keinem Falle ein Parahämatinspektrum auf. Untersucht wurden:

2-Isopropyl-imidazol, 2-Phenyl-imidazol, 2-Cyclohexyl-imidazol, 4,5-Diisopropyl-imidazol, 2,4,5-Trimethyl-imidazol.

Aus den Versuchen in Chloroformlösung und ohne Lösungsmittel ergibt sich folgende Regel: In Chloroformlösung und ohne Lösungsmittel ist die Parahämatinbildung bei Imidazolderivaten, die in 2- und 4-Stellung einen normalen aliphatischen Substituenten tragen, stark verlangsamt. Imidazole mit cyclischen Substituenten, oder Substituenten, die unmittelbar am Ring verzweigt sind, bilden auch im Chloroform und ohne Lösungsmittel keine Parahämatine. Beim Benzimidazol und einigen seiner Abkömmlinge ist eine Verlangsamung der Parahämatinbildung bei qualitativer Beobachtung nicht festzustellen.

IV. Bildung von Parahämatinen und Hämochromogenen mit Basen, die sich nicht vom Imidazol ableiten

Pyrimidin und 1,2,4-Triazol bilden, wie wir fanden, in wäßrig-alkoholischer Lösung sowohl Parahämatine als Hämochromogene. Vom Pyridin ist das seit langem bekannt. Das Verhalten einiger Derivate zeigt folgende Tabelle:



Numerierung der Ringglieder des Pyrimidins

Base	Parahämatinbildung	Hämochromogenbildung
2-Methyl-pyridin (α-Picolin)	—	—
3-Methyl-pyridin (β-Picolin)	+	+
Chinolin	—	—
Isochinolin	+	+
2,4,6-Trimethyl-pyridin (Kollidin)	—	—
4-Methyl-pyrimidin	—	+
2-Methyl-5-äthoxymethyl-6-amino-pyrimidin	—	—
2,6-Dichlor-4-methyl-pyrimidin	—	—
2,4,6-Trichlor-pyrimidin	—	—

Nach H. F. Holden und M. Freemann[13]) soll α-Picolin bei hoher Konzentration ein Hämochromogenspektrum liefern. Wir können bei Verwendung von sorgfältig gereinigtem α-Picolin diese Angabe nicht bestätigen. Die von H. Fischer, G. Hummel und A. Treibs[14]) isolierte Verbindung Hämin · 2 Kollidin ist wahrscheinlich ein dicarbonsaures Salz. Mit reinstem Kollidin tritt auch ohne jedes Lösungsmittel kein Parahämatinspektrum auf.

Wir sehen aus der Zusammenstellung, daß Derivate des Pyridins und Pyrimidins, die in Nachbarstellung zu einem tertiären Stickstoffatom substituiert sind, im allgemeinen keine Parahämatine und Hämochromogene bilden[15]). Beim 4-Methyl-pyrimidin (identisch mit 6-Methyl-pyrimidin) ist die Nachbarstellung des zweiten Stickstoffatoms unbesetzt; deswegen bildet die Verbindung wenigstens ein Hämochromogen.

[13]) Austral. J. exp. Biol. med. Sci. **6**, 79 (1929); Chem. Zbl. **1929**, II, 1928.

[14]) Liebigs Ann. Chem. **471**, 254 (1929).

[15]) Zu diesen Verbindungen gehört auch die Cocarboxylase und die Pyridoxalphosphorsäure. Vielleicht hat es eine biologische Bedeutung, daß die beiden Cofermente nicht von Häminverbindungen gebunden werden können.

V. Bildung der Phthalochromogene in 1-Chlornaphthalin-Lösung

Aus reinem EisenII-phthalocyanin wurde in 1-Chlornaphthalin eine $3 \cdot 10^{-5}$ molare Lösung hergestellt und soviel von den Imidazolderivaten hinzugefügt, daß eine 10^{-2} molare Lösung der Basen entstand. Die Konzentration des Phthalocyanins wurde wegen seiner hohen Farbintensität niedriger gewählt als die des Hämins, die Konzentration der Basen aber etwas höher. Die Lösungen des reinen EisenII-phthalocyanins hatten eine moosgrüne Farbe.

Zunächst wurden solche Basen zugesetzt, die mit Hämin sofort Parahämatine bildeten, und zwar:

Pyridin, Imidazol, 4(5)-Methyl-imidazol, 4(5)-Phenyl-imidazol, 1,5-Dimethyl-imidazol.

Dabei wurde bereits eine merkwürdige Beobachtung gemacht. Es trat sofort eine reine Blaufärbung auf, die aber nicht beständig war, sondern in der Kälte langsam, beim Erhitzen rasch, in eine malachitgrüne überging. Noch erstaunter waren wir, daß die Spektren der blauen und malachitgrünen Lösungen sich qualitativ nicht merklich unterschieden. Klarheit brachte erst die quantitative Messung der Absorptionsspektren.

Der Raumersparnis wegen bringen wir nur das Spektrum des Phthalochromogens aus 4(5)-Methyl-imidazol (Fig. 2). Die anderen

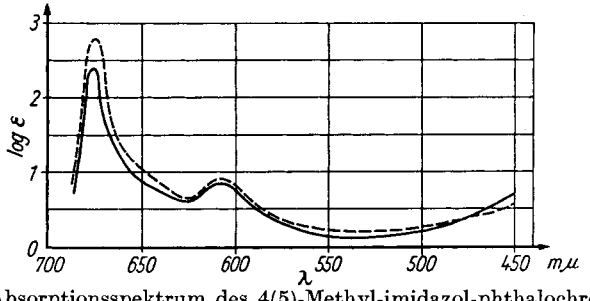


Fig. 2. Absorptionsspektrum des 4(5)-Methyl-imidazol-phthalochromogens Phthalocyanin $3 \cdot 10^{-5}$ molar, Base 10^{-2} molar. Schichtdicke 20 mm ····· unmittelbar nach dem Mischen ——— nach Erhitzen und Abkühlen

oben genannten Basen ergaben sehr ähnliche Spektren[16]). Die gestrichelte Kurve ist das Spektrum der blauen Primärlösung, die ausgezogene das der stabilen malachitgrünen Lösung. Die Lage der Maxima ist bei beiden Kurven die gleiche, die Intensität der Hauptbande bei 675 mμ aber wesentlich größer. Man geht wohl nicht fehl in der Annahme, daß die Primärlösung die Verbindung Phthalocyanin · 1 Imidazol, die stabile Lösung die Verbindung Phthalocyanin · 2 Imidazol enthält.

[16]) Vgl. Diplomarbeit H. Giesemann, Halle 1953.

Ein Vergleich mit dem Spektrum des EisenII-phthalocyanins (Fig. 3) zeigt, daß bei der Bildung der Phthalochromogene außer einer Intensivierung der Banden auch eine Bandenverschiebung nach größeren Wellenlängen hin stattfindet. Die Hauptbande wird von 660 mμ nach 675 mμ verschoben, die Nebenbande von 600 mμ nach 607 mμ[17]).

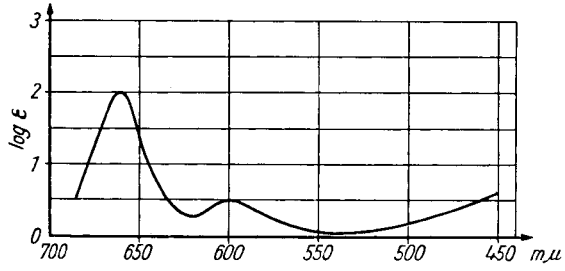


Fig. 3. Absorptionsspektrum des EisenII-phthalocyanins in Chlornaphthalin Konz. $3 \cdot 10^{-5}$ molar, Schichtdicke 20 mm

Imidazolderivate mit aliphatischer Seitenkette (Methyl oder Äthyl) in 2- oder 4-Stellung, die mit Hämin in Chloroform verlangsamt reagieren, tun dies auch mit EisenII-phthalocyanin in Chlornaphthalin. Der Farbumschlag nach Blau setzt erst nach einigen Minuten ein und führt zunächst nur zu einer Mischfarbe. Erst beim Erwärmen erfolgt der Farbumschlag nach Malachitgrün. Die untersuchten Beispiele waren:

2-Methyl-imidazol, 2-Äthyl-imidazol, 1,4-Dimethyl-imidazol, 4,5-Diäthyl-imidazol, 2,4,5-Trimethyl-imidazol, Benzimidazol, Kollidin.

Die maximale Intensität der Hauptbande wird bei diesen Derivaten nicht erreicht (Fig. 4). Offenbar ist die Affinität der Basen zum

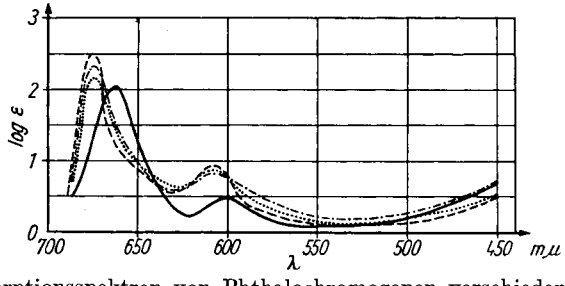


Fig. 4. Absorptionsspektren von Phthalochromogenen verschiedener Basen. Konz. und Schichtdicke wie bei Fig. 3

– – – –Fe II - Phthalocyanin + Imidazol
—·····—Fe II - Phthalocyanin + 2-Methyl-imidazol
····· Fe II - Phthalocyanin + 2-Äthyl-imidazol
———Fe II - Phthalocyanin + 2-Phenyl-imidazol

[17]) Vgl. R. P. Linstead, J. chem. Soc. [London] **1938**, 1162.

Phthalocyanin so gering, daß auch mit dem großen Überschuß der Basen nur ein Gleichgewichtszustand erreicht wird. Besonders deutlich ist das beim Benzimidazol (Fig. 5).

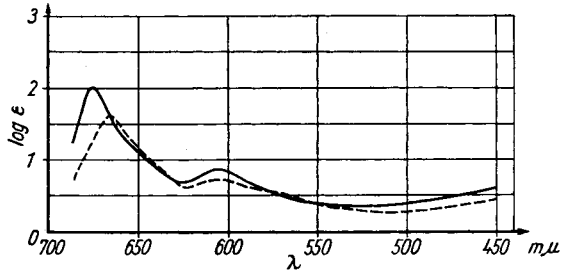


Fig. 5. Absorptionsspektrum des Benzimidazol-phthalochromogens. Konz. und Schichtdicke wie bei Fig. 3.
– – – unmittelbar nach dem Mischen
——— nach dem Erhitzen und Abkühlen

Aromatisch und heterocyclisch in 2- oder 4-Stellung substituierte Imidazole haben zum Phthalocyanin ebensowenig eine Affinität wie zum Hämin. Untersuchte Beispiele:

2-Phenyl-imidazol, 4,5-Diphenyl-imidazol, 4,5-Difuryl-imidazol, 2,4(5)-Diphenyl-imidazol, 2,4,5-Triphenyl-imidazol.

Die Absorptionskurven bei Gegenwart dieser Basen sind identisch mit der des EisenII-phthalocyanins (Beispiel: 2-Phenyl-imidazol, ausgezogene Kurve in Fig. 4).

VI. Diskussion der Ergebnisse

Charakteristisch für die Basen mit verlangsamter Reaktionsgeschwindigkeit oder fehlender Affinität gegenüber Hämin, Häm und EisenII-phthalocyanin ist die Substitution in Nachbarstellung zum tertiären heterocyclischen Stickstoffatom. Beim Imidazol ist es die Substitution in 2- oder 4-Stellung. Nur das tertiäre Stickstoffatom des Imidazols kann die Anlagerung an das komplexe Eisenion vermitteln, denn es ist basisch, während die NH-Gruppe bekanntlich schwach saure Eigenschaften hat.

Wenn die Substitution in Nachbarstellung zum reaktionsfähigen Atom eine Umsetzung verlangsamt oder aufhebt, wird man von vornherein an sterische Hinderung denken. Diese Auffassung steht aber auch mit den Einzelheiten der Versuche und der Modelle in Übereinstimmung.

1. Das Stuart-Modell des 2-Methyl-imidazols zeigt, daß das Volumen der Methylgruppe genügt, um die Reaktionsfähigkeit des tertiären Stickstoffatoms wesentlich zu beeinträchtigen.

2. Die doppelte Beeinträchtigung durch gleichzeitige Substitution in 2- und 4-Stellung bringt die Reaktionsfähigkeit mit Hämin in

Chloroform ganz zum Verschwinden (Beispiele: 2,4,5-Trimethyl-imidazol, 2-Methyl-benzimidazol, 2-Methyl-tetrahydro-benzimidazol, 2-Methyl-naphthimidazol).

3. Derivate mit normaler Seitenkette haben in Chloroform noch eine Affinität zum Hämin, nicht dagegen solche, die unmittelbar am Imidazolkern verzweigt sind. Als Beispiele bringen wir die Stuart-Modelle des 2n-Hexyl-imidazols (Fig. 6) und des 4,5-Diisopropyl-imidazols (Fig. 7). Die punktierten Linien bedeuten schematisch die Oberfläche des Hämins[18]). Das 2n-Hexyl-imidazol befindet sich in der für die Reaktion günstigsten Lage. Beim Diisopropyl-imidazol ist wegen gegenseitiger Behinderung der beiden Isopropylgruppen kaum eine andere Lage möglich. Man sieht deutlich, wie das Derivat mit der normalen Seitenkette weniger behindert sein muß, als das Derivat mit verzweigter Seitenkette, wie es auch tatsächlich im Experiment der Fall ist. Nimmt man eine sterische Hinderung an, so kann man in Übereinstimmung mit dem Experiment allgemein voraussehen, daß die verzweigten Seitenketten die Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen Zusammenstoßes der Basenmolekel mit der Häminmolekel stärker herabsetzen als die normalen.

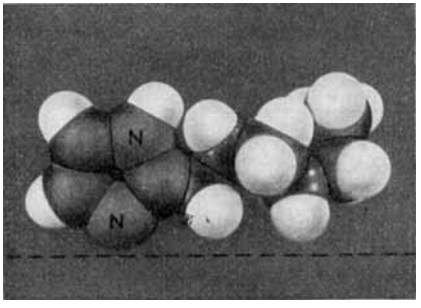


Fig. 6. Stuart-Modell des 2-n-Hexyl-imidazols

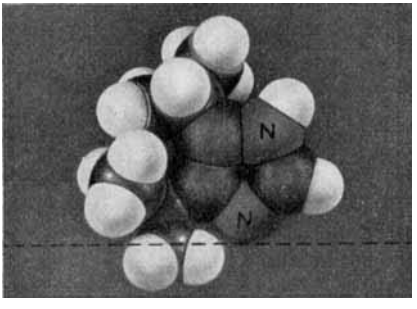


Fig. 7. Stuart-Modell des 4,5-Diisopropyl-imidazols

4. Aromatische, hydroaromatische und heterocyclische Substituenten sind so starr und haben einen so großen Durchmesser, daß aus dem Modell ohne weiteres die vollständige sterische Hinderung folgt. Der Substituent stößt an die Häminplatte an, bevor das Stickstoffatom mit dem Eisenion in Berührung treten kann.

Es bleibt nun noch zu erklären, weshalb einige Basen in wäßriger Lösung sterisch völlig gehindert sind, in Chloroform und Chlornaphthalin aber nur relativ behindert. Die sterische Hinderung wird im wesentlichen nur bei der Bildung der Komplexe zur Geltung

[18]) In Wirklichkeit ist sie selbstverständlich nicht streng eben.

kommen, nicht aber bei ihrer Dissoziation. Deshalb wird eine Verlangsamung der Addition bei gleichbleibender Dissoziationsgeschwindigkeit auch die Affinität vermindern. Da die Affinität der sterisch behinderten Basen also sehr gering ist, können sie schon durch sauerstoffhaltige Lösungsmittel wie Wasser, Alkohol oder Dioxan (s. o.) verdrängt werden. Dabei sind es die einsamen Elektronenpaare der Sauerstoffatome, welche die Anlagerung besorgen.

Als zweite Ursache für die wechselnde Affinität der untersuchten Basen kämen neben der sterischen Hinderung nur noch ihre verschiedenen Basenstärken in Frage. Nach W. M. Clark und R. W. Cowgill[19]) soll die Affinität einer Base zum Hämin mit ihrer Basenstärke parallel gehen. Die wenig affinen in 2- und 4-Stellung substituierten Basen sollten eigentlich schwächere Basen sein, wenn die Theorie zutreffend wäre.

In Wirklichkeit sind aber 2-Methyl-imidazol und α-Picolin wesentlich stärkere Basen als die Grundstoffe. Die Erhöhung der Basenstärke wird in ihrer Wirkung also durch die sterische Hinderung überdeckt. Aus allen genannten Gründen halten wir es für sicher, daß unsere Versuche als Beispiele von sterischer Hinderung zu deuten sind.

Das Ergebnis ist nicht nur von allgemeinem komplexchemischen Interesse, es weist uns auch bei unseren Versuchen zur Steigerung der katalytischen Aktivität des Hämins durch Anlagerung substituierter Imidazole[20]) neue Wege. Nur Substitution in 1- oder 4(5)-Stellung der Imidazole hat Aussicht auf Erfolg, da bei der Substitution in anderen Stellungen die Affinität der Imidazole zum Hämin in wäßriger Lösung verlorengeht.

Endlich ziehen wir noch eine biochemisch wichtige Folgerung. In den Hämoproteinen, in denen der Imidazolkern des Histidins die Verknüpfung zwischen Proteinteil und Hämin übernimmt, müssen die verknüpfenden Histidinmolekeln als 5-Alanylimidazol vorliegen, nicht als 4-Derivat oder als tautomeres Gemisch.

Beschreibung der Versuche

I. Darstellung der Basen

1. Monosubstituierte Basen

Imidazol, 2-Methyl-imidazol und *2-Äthyl-imidazol* nach Pyman[21]).

2-n-Propyl-imidazol, dargestellt analog dem Verfahren von Pyman[21]) aus Dinitroweinsäure, Ammoniak und n-Butyraldehyd. Sdp. 152—154°/15. Schmp. 62—63°.

[19]) J. biol. Chem. **198**, 36 (1952).

[20]) W. Langenbeck, R. Hutschenreuter u. W. Rottig, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 1750 (1932).

[21]) F. L. Pyman u. R. G. Fargher, J. chem. Soc. [London] **115**, 227 (1919).

2-Isopropyl-imidazol, dargestellt analog dem Verfahren von Pyman unter Anwendung von Isobutyraldehyd. Die Verbindng sublimiert in langen farblosen Nadeln. Aus Wasser Nadeln vom Schmp. 131°.

2-n-Hexyl-imidazol, dargestellt unter Anwendung von Önanthaldehyd. Aus Ligroin weiße Nädelchen, Schmp. 50,5—51°.

2-Phenyl-imidazol nach Pyman[21]).

2-Cyclohexyl-imidazol, dargestellt unter Anwendung von Cyclohexylaldehyd Aus verd. Alkohol glänzende Schüppchen, Schmp. 178—179°.

$C_9H_{14}N_2$ Ber. C 72,2 H 9,35
Gef. » 72,33 » 9,57

Pikrat, aus Wasser, Schmp. 191—192°.

$C_9H_{14}N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ Ber. N 18,46 Gef. N 18,77

4(5)-Methylimidazol und *4(5)-Phenylimidazol* nach Weidenhagen[22]).

4(5)-Phenylimidazol-p-sulfosäure nach Langenbeck u. M. [23]).

4(5)-Biphenylyl-imidazol. 4-Phenyl-acetophenon nach D. Vorländer[24]). ω-Brom-4-phenyl-acetophenon durch Bromierung in Eisessig. Aus Aceton Schmp. 127°. Umwandlung zu dem 4(5)-Biphenylylimidazol in Analogie zu dem Verfahren von Weidenhagen[22]). Aus verd. Alkohol Nadelbüschel vom Schmp. 221—222°.

$C_{15}H_{12}N_2$ Ber. C 81,8 H 5,45
Gef. » 80,8 » 5,44

Pikrat, aus Wasser goldglänzende Blättchen vom Schmp. 203°.

$C_{15}H_{12}N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ Ber. N 15,62 Gef. N 15,74

2. Disubstituierte Imidazole

2,4(5)-Dimethyl-imidazol nach Weidenhagen[22]).

2-Äthyl-4(5)-methyl-imidazol, ebenso aus Brom-aceton und Propionaldehyd, Sdp. 123°/4. Nach 2-maliger Vakuumdestillation Schmp. 36—37°.

$C_6H_{10}N_2$ Ber. C 65,2 H 9,1
Gef. » 64,9 » 8,7

Pikrat, aus Wasser, Schmp. 134°.

$C_6H_{10}N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ Ber. N 20,63 Gef. N 20,75

4,5-Dimethyl-imidazol, nach Pyman.

4,5-Diäthyl-imidazol aus Propionoin[25]) nach dem Verfahren von Weidenhagen[22]). Aus verd. Alkohol Nadeln vom Schmp. 120° [26]).

---

[22]) R. Weidenhagen u. R. Herrmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 1953 (1935). Der Schmelzpunkt des 4(5)-Phenylimidazols wird sowohl von R. Weidenhagen als auch von H. Bredereck (s. Fußnote 26) zu 129° angegeben. Bei der Darstellung nach beiden Methoden erhielten wir stets einen Schmp. von 144,5°. Das Pikrat und das Chloroplatinat haben die in der Literatur angegebenen Schmp. Nach vorläufigen Versuchen in unserem Laboratorium liegen zwei allotrope Modifikationen vor. — Wir danken Herrn Prof. Bredereck für die Zusendung einer Probe seiner Substanz.

[23]) W. Langenbeck, R. Hutschenreuter u. W. Rottig, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 1750 (1932).

[24]) Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 4535 (1907).

[25]) Org. Syntheses **13**, 24 (1933).

[26]) H. Bredereck u. G. Theilig, Chem. Ber. **86**, 93 (1953) geben einen Schmp. von 82—85° an.

Pikrat, aus Wasser gelbe Nadeln, Schmp. 143°.

$C_7H_{12}N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ Ber. N 19,77 Gef. N 19,98

4,5-Diisopropyl-imidazol, aus Isobutyroin[25]). Aus verd. Alkohol Nadeln vom Schmp. 213°.

$C_9H_{16}N_2$	Ber.	C 71,2	H 10,5
	Gef.	» 71,0	» 10,3

Pikrat, aus Wasser gelbe Nadeln vom Schmp. 166—167°.

$C_9H_{16}N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ Ber. N 18,4 Gef. N 18,8

4,5-Diphenyl-imidazol nach Weidenhagen[27]).

4,5-Dicyclohexyl-imidazol. Dodekahydro-benzoin aus Cyclohexancarbonsäuremethylester[25]), Sdp. 180—182°/4. Daraus das 4,5-Dicyclohexyl-imidazol analog dem Verfahren von Weidenhagen.[22]) Aus verd. Alkohol glänzende Schüppchen vom Schmp. 246° (unkorr.).

Pikrat, aus Wasser goldgelbe Nadeln, Schmp. 213°.

$C_{15}H_{24}N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ Ber. N 15,2 Gef. N 15,4

4(5)-Phenyl-5(4)-furyl-imidazol, aus Benzfuroin[28]) nach Weidenhagen[27]). Aus verd. Alkohol Prismen vom Schmp. 211—213° unter Braunfärbung.

$C_{13}H_{10}ON_2$	Ber.	C 74,2	H 4,7	N 13,4
	Gef.	» 74,8	» 4.8	» 13,4

Pikrat, aus Wasser gelbe Nadeln mit unscharf. Schmp. bei 208° unter Braunfärbung.

$C_{13}H_{10}ON_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ Ber. N 15,9 Gef. N 15,4

4,5-Difuryl-imidazol nach Weidenhagen[29]).

4(5)-Phenyl-5(4)-methyl-imidazol aus Benzoyl-methyl-carbinolacetat analog dem Verfahren von Weidenhagen[22]), aus verd. Alkohol Blättchen vom Schmp. 184°, in Übereinstimmung mit S. Gabriel[30]).

1,2-Dimethyl-4,5-diamino-benzol nach E. Nöltung und G. Thesmar[31]). Daraus durch Kochen mit wasserfreier Ameisensäure das 5,6-Dimethylbenzimidazol[32]). Aus Wasser Nadeln vom Schmp. 205°.

Tetrahydro-benzimidazol und *2-Methyl-tetrahydro-benzimidazol* nach R. Weidenhagen und H. Wegner[33]).

1,4-Dimethyl-imidazol nach F. L. Pyman[34]).

Pikrat 5-mal aus Wasser bis zum konstanten Schmp. 166° umkristallisiert. Die aus dem reinen Pikrat hergestellte freie Base schmolz nach der Vakuumdestillation bei 25,8°.

1,5-Dimethyl-imidazol nach F. L. Pyman[34]).

Pikrat 10-mal aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 168°, daraus die freie Base, nach der Vakuumdestillation Schmp. 13—14°.

---

[27]) R. Weidenhagen, R. Herrmann u. H. Wegner, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 575 (1937).

[28]) E. Fischer, Liebigs Ann. Chem. **211**, 213 (1882).

[29]) R. Weidenhagen, R. Herrmann u. H. Wegner, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 574 (1937).

[30]) Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 1928 (1908).

[31]) Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 638 (1902).

[32]) Chem. Zbl. **1950**, II, 177.

[33]) Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 2128 (1938).

[34]) J. chem. Soc. [London] **97**, 1820 (1910).

3. Trisubstituierte Imidazole

2,4,5-Trimethyl-imidazol nach v. Pechmann[35]), *2,4,5-Triphenyl-imidazol*[27]), *2,4,5-Trifuryl-imidazol*[27]).

4. Andere heterocyclische Basen

α-Picolin, gereinigt über das $HgCl_2$-Doppelsalz, Sdp. 129°/762.

Kollidin, ebenso gereinigt, Sdp. 168°/762.

2-Methyl-5-äthoxymethyl-6-amino-pyrimidin, wurde uns in dankenswerter Weise vom Bayer-Werk, Leverkusen, zur Verfügung gestellt.

II. Darstellung von reinem EisenII-phthalocyanin

Zur Darstellung des rohen EisenII-phthalocyanins wurde das Verfahren des italienischen Patentes 393127[36]) angewandt. Das Rohprodukt wurde mit Methanol, verd. Salzsäure und verd. Natronlauge wiederholt aufgeschlämmt und gewaschen, schließlich wurde mit Wasser und Methanol nachgespült und getrocknet. Bei der Extraktion mit siedendem Chlornaphthalin blieben kleine schuppenförmige Kristalle mit rötlich-metallischem Oberflächenglanz zurück, die brauchbare Analysenwerte ergaben.

Ber.	C 67,62	H 2,84	N 19,72	Fe 9,82
Gef.	» 67,55	» 2,73	» 19,29	„ 9,64

III. Messung der Absorptionsspektren

Die qualitativen Messungen wurden in einem Gitterspektrometer nach Löwe-Schumm ausgeführt[37]). Der Apparat gestattet die gleichzeitige Betrachtung zweier Lösungen mit und ohne Zusatz von Base.

Für die quantitativen Messungen benutzten wir den Spektrodensographen mit Doppelmonochromator nach E. Goldberg[38]). Die Genauigkeit dieses Spektrographen liegt bei ± 2—3 mμ und 0,05 logarithmischen Einheiten der Extinktion.

[35]) Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 1415 (1888).

[36]) A. C. N. A., Mailand, Chem. Zbl. **1943**, II, 2109.

[37]) Herrn Prof. Dr. Hanson, Direktor des Physiologisch-Chemischen Institutes der Universität Halle danken wir herzlich für die leihweise Überlassung dieser Apparatur.

[38]) Melliands Textilber. **1927**, 447. Die Filmfabrik Agfa-Wolfen gestattete die Benutzung der Apparatur in ihrem Werk. Wir sind ihr dafür zu besonderem Dank verpflichtet.

(Abgeschlossen am 24. Januar 1954)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstraße. — Copyright 1954 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstraße. — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers. Printed in Germany. Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei GmbH., Darmstadt.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

585. Band

Über einige neue Additionen der Azo-dicarbonsäure-ester

Von *Kurt Alder* und *Hans Niklas*

(mitbearbeitet von *Rolf Aumüller* und *Björn Olsen*[1])

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Köln a. Rhein)

(Eingegangen am 1. September 1953)

Übersicht

I. Azo-dicarbonsäure-ester an trans,trans-1,4-Diphenyl-butadien
II. Azo-dicarbonsäure-ester an Butadien
III. Azo-dicarbonsäure-ester an Anthracen
IV. Azo-dicarbonsäure-ester an Furfurol-diacetat

Bereits vor einer Reihe von Jahren haben K. Alder und Th. Noble[2]) die Anlagerung von Estern der Azo-dicarbonsäure an Aldehyde beschrieben und den vielen Beobachtungen, die über das Additionsvermögen dieser Ester in den Untersuchungen von R. Stollé[3]), M. Busch[3]) und ganz besonders von O. Diels[3]) und seiner Schule bekannt geworden sind, einen neuen Beitrag hinzugefügt. Die Art der neuen Addition von Azo-dicarbonsäure-ester ließ ihre Analogie zu den Reaktionsweisen des molekularen Sauerstoffs hervortreten und K. Alder, F. Pascher und A. Schmitz[4]) sind noch einen Schritt weitergegangen, als sie zeigten, daß auch

[1]) H. Niklas, Diplomarbeit, Köln 1951 und Dissertation, Köln 1952. — Herr R. Aumüller, Diplomarbeit, Köln 1952, hat die in Abs. III beschriebenen Ergebnisse zum Abschluß gebracht. Herr B. Olsen, Diplomarbeit, Köln 1948, Dissertation Köln 1950, bearbeitete die in Absatz IV behandelten Fragen.

[2]) Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 54 (1943).

[3]) Literatur siehe bei K. Alder u. Th. Noble, l. c.

[4]) Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 27 (1943).

die typischen „Philodiene" Maleinsäure-anhydrid und Acetylendicarbonsäure-ester u. a. m. in ihren Reaktionsweisen eine unverkennbare Parallele zu jenen Additionen aufweisen.

In der Zwischenzeit sind neue experimentelle Tatsachen bekannt geworden, die jene engen Beziehungen und Analogien, die zwischen diesen Phänomenen zweifellos bestehen, erneut hervortreten lassen. Die „indirekten substituierenden Additionen" des Maleinsäureanhydrides („En-Synthesen") haben in zahlreichen Autoxydationen ihr vollendetes Gegenstück[5]). Das gleiche gilt für die direkten Substitutionen durch Maleinsäure-anhydrid und Sauerstoff[6]). Die Addition des photosensibilisierten Sauerstoffmoleküls an Diene und seine Substitutionen bei Olefinen haben G. O. Schenck und Mitarbeiter[7]) in grundlegenden Arbeiten als „Dien"- und „En"-synthesen erkannt, die denjenigen des Maleinsäure-anhydrids und anderer „Philodiene" gleichen.

Diese Parallele war auch der leitende Gesichtspunkt, unter dem die Additionen der Azo-dicarbonsäure-ester an zahlreiche Substrate in den vergangenen Jahren weiterentwickelt worden sind[8]).

Dabei galt das besondere Interesse jenen Grenzfällen, wo — wie z. B. bei den Divinyl-methan-typen — diese Analogien nicht mehr gegeben sind und die verschiedenen Addenden in ihrem Verhalten dem gleichen Substrat gegenüber in charakteristischer Weise voneinander divergieren. Diese Abweichung von der normalerweise gegebenen Parallele verspricht für eine Kenntnis des Phänomens der Einwirkung von ungesättigten Systemen aufeinander besondere Aufschlüsse.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir zunächst über vier Additionen, deren Untersuchung ergeben hat, daß sie offenkundig normale Dien-Synthesen sind. Die hierbei im einzelnen gewonnenen Ergebnisse dürften für die Kenntnis heterocyclischer Ringsysteme von der Art der Pyridazine und ihrer partiellen und totalen Reduk-

[5]) K. Alder, H. Söll u. H. Söll, Liebigs Ann. Chem. **565**, 73 (1949).

[6]) K. Alder u. O. Wolff, Liebigs Ann. Chem. **576**, 182 (1952).

[7]) Angew. Chem. **64**, 12 (1952); Z. Elektrochem. angew. physik. Chem. **55**, 505 (1951) und frühere Mitteilungen.

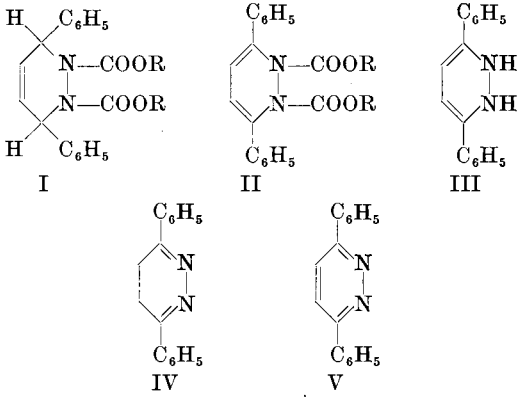
[8]) F. Pascher, Dien-Synthese, substituierende Addition und Mischpolymerisation beim Inden-Typus. Dissertation, Köln 1944; He. Söll, Beiträge zur Azoesterreaktion von Kohlenwasserstoffen. Diplomarbeit, Köln 1944; Th. Noble, Über die Reaktion der Aldehyde und Äther mit den Estern der Azo-dicarbonsäure. Dissertation, Köln 1947; Ha. Söll, Die Azoester-Reaktion in der Reihe des Naphthalins und seiner Hydrierungsprodukte. Dissertation, Köln 1949; B. Olsen, Beiträge zum Abbau von Azoester-Addukten mit Hydrazin-Hydrat. Diplomarbeit, Köln 1948; B. Olsen, Systematische Studien über die Einwirkung von Estern der Azodicarbonsäure auf Äther. Dissertation, Köln 1950; H. Niklas, Über einige Reaktionen der Azoester mit Kohlenwasserstoffen. Diplomarbeit, Köln 1951; H. Niklas, Über substituierende Addition und über Dien-Synthese mit Azo-dicarbonsäureester. Dissertation, Köln 1952.

tionsprodukte manche Aufschlüsse geben. Methodisch bringen sie einige Fortschritte, die — wie wir annehmen — für eine künftige Behandlung von Addukten des Azoesters von Nutzen sein werden[9]).

I. *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadien und Azo-dicarbonsäure-ester

Die Addition des Kohlenwasserstoffes an den Methyl- und Äthylester der Azo-dicarbonsäure ist schon vor vielen Jahren von O. Diels und K. Alder[10]) beschrieben worden. Damals wurde auch eine Reihe von Argumenten (Nachweis von einer Doppelbindung und Ausbleiben von Benzoesäure beim Abbau mit Ozon) dafür beigebracht, daß der Vorgang eine 1,4-Addition vorstellt und zu einem Derivat des Pyridazins, dem 3,6-Diphenyl-N,N′-dicarbomethoxy-(äthoxy)-Δ^4-tetrahydro-pyridazin (I) führt. Wir konnten jetzt mit wesentlich verbesserten Methoden den strengen Beweis für diese seinerzeit aufgestellte Strukturformel erbringen.

Das Addukt I läßt sich mit Se-dioxyd zu einem Derivat des N,N′-Dihydro-pyridazins (II) dehydrieren, dessen Verseifung unter gleichzeitiger Decarboxylierung vor sich geht und zu einer veränderlichen Base führt, von der im einzelnen sogleich noch die Rede sein wird. Sie verliert schon beim Umkristallisieren zwei H-Atome und geht dabei in das von C. Paal und E. Dencks[11]) schon auf anderem Wege gewonnene 3,6-Diphenyl-pyridazin (V) über:



Durch dieses Ergebnis ist die Art der Anlagerung von Azodicarbonsäure-ester an *trans,trans*-1,4-Diphenyl-butadien festgelegt.

[9]) Gemeint sind hier: Die Dehydrierung der Addukte mit Se-dioxyd, ihre charakteristische Umlagerung mit Chlorwasserstoff/Eisessig und ihr Abbau mit Hilfe von Hydrazinhydrat.

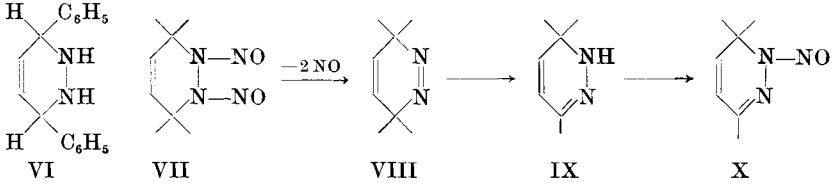
[10]) Liebigs Ann. Chem. **450**, 237 (1926).

[11]) Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 495 (1903).

Es bleibt lediglich noch die Natur des aus II bei der Verseifung und Decarboxylierung gebildeten Primärproduktes zu klären. Wir fanden nämlich, daß dabei an Stelle des zu erwartenden N,N′-Dihydropyridazins (III), das Paal und Dencks durch Kondensation von Dibenzoyl-äthan mit Hydrazin erhalten haben, ein Isomeres mit ganz anderen Eigenschaften auftritt. Es bildet hellgelbe Blättchen von ausgezeichnetem Kristallisationsvermögen, die gegen Luftsauerstoff auch bei wiederholtem Umkristallisieren beständig sind.

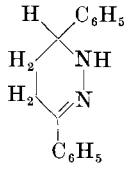
Einen Hinweis darauf, daß diese Verbindung sekundär durch Umlagerung aus dem zu erwartenden labilen Isomeren III entsteht, gab die Beobachtung, daß man beträchtliche Mengen dieser unbeständigen Form erhält, wenn man die Einwirkungsdauer des Alkalis abkürzt. Die engen Beziehungen, die zwischen beiden Typen bestehen, gehen im übrigen besonders eindrucksvoll daraus hervor, daß sich die gegenüber Luftsauerstoff beständige Verbindung mit spielender Leichtigkeit unter dem Einfluß von Säuren quantitativ in die labile umwandelt, die sich als identisch erwies mit dem von Paal und Dencks beschriebenen N,N′-Dihydro-3,6-diphenyl-pyridazin (III). Wir werden, wenn wir die Eigenschaften und die Beziehungen der beiden Stoffe zueinander berücksichtigen, kaum fehlgehen, in der Annahme, daß das in Gegenwart von starkem Alkali stabile Isomere die Struktur IV besitzt. Es stellt das zum Hydrazin-derivat (III) gehörige Azin vor.

Diese Erfahrungen haben uns veranlaßt, auch die Verseifung des Adduktes I einem erneuten Studium zu unterziehen. Diels und Alder[10]) haben daraus eine Verbindung erhalten, der sie die Struktur eines 3,6-Diphenyl-Δ^4-tetrahydro-pyridazins (VI) beilegen. Diese Annahme hat, was die Lage der Doppelbindung angeht, einer näheren Nachprüfung nicht standgehalten. Die Verbindung zeigt eine auffällige Beständigkeit gegen mäßig-starke Oxydationsmittel und auch ihr Verhalten gegen salpetrige Säure ist schwer mit der Formulierung VI zu vereinbaren. Nach vielen bekannten Analogien sollte die zu erwartende Bis-nitroso-verbindung (VII) einen charakteristischen Zerfall in Stickstoff-oxyd und in eine Azo-verbindung (VIII) erleiden, die sich im Normalfall isomerisiert zur Hydrazonform (IX). Das Mononitroso-hydrazon (X) sollte das stabile Endprodukt einer solchen Reaktionsfolge sein:

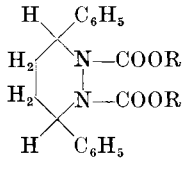


VI VII VIII IX X

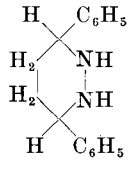
Die aus der Verseifung des Adduktes (I) mit alkoholischem Kali hervorgehende Base zeigt bei der Nitrosierung ein andersartiges Verhalten. Dabei entsteht glatt eine Mono-nitroso-verbindung, und eine Dehydrierung unter Entwicklung von Stickoxyd findet nicht statt. Dieses Verhalten legt den Schluß nahe, daß auch bei der Verseifung von I eine Wanderung der Doppelbindung und ein Übergang in die Hydrazon-form (XI) stattgefunden hat.



XI



XIIa und b



XIII

In Übereinstimmung mit der Struktur XI hat die Verbindung nur schwach basischen Charakter. Bei der Einwirkung von Ozon entsteht bezeichnenderweise kein Ozonid, sondern es erfolgt Dehydrierung zum Pyridazin (V). Das gleiche Ziel erreicht man beim Kochen von XI in Eisessig mit Blei-dioxyd.

Schließlich haben wir auch die Piperidazin-abkömmlinge (XII) (a, R = CH_3 und b, R = C_2H_5) hergestellt. Man gewinnt sie unschwer aus den Addukten durch katalytische Hydrierung. Die bei ihrer Verseifung zu erwartende Hydrazo-verbindung (XIII) verliert mit größter Leichtigkeit zwei Atome Wasserstoff und die entstehende Azo-verbindung (XIV) unterliegt einer Umwandlung in das Isomere (XI), das wir auch aus dem Addukt selbst erhalten haben.

Im übrigen haben sich Anzeichen dafür ergeben, daß bei raschem Arbeiten und sorgfältigem Luftausschluß ein empfindliches Produkt erhalten werden kann, in dem wir die Hydrazo-(XIII) oder die zugehörige Azoverbindung vermuten. Ihre Reindarstellung steht indessen noch aus.

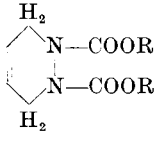
II. Azo-dicarbonsäure-ester und Butadien

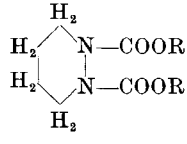
Die Untersuchung der Anlagerung von Azo-dicarbonsäure-ester an einfache aliphatische und cyclo-aliphatische Diene ist für das Isopren und das Myrcen, für das $\Delta^{1,3}$-Cyclo-hexadien und für das Cyclo-pentadien bereits beschrieben. In dem zuletzt genannten Fall ist sie von O. Diels, W. Koll, J. H. Blom[12]) mit einer Vollständigkeit untersucht, daß in dieser Gruppe schwerlich noch Beobachtungen zu erwarten sind, die über den Rang des Analogiefalles

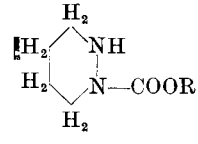
[12]) Liebigs Ann. Chem. **443**, 242 (1925).

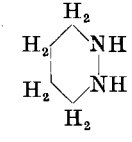
hinausgehen. Wenn wir im experimentellen Teil daher noch als einfachsten Vorgang dieser Art die Addition von Azo-dicarbonsäure-ester an Butadien beschreiben, so geschieht dies allein aus Gründen der systematischen Vollständigkeit.

Die Komponenten reagieren, wie zu erwarten, miteinander spielend leicht. Das Addukt, das N,N'-Dicarbomethoxy-Δ^4-tetrahydro-pyridazin (XV), läßt sich mühelos katalytisch hydrieren. Das gesättigte Addukt (XVI) wird durch Verseifung und Decarboxylierung über die Zwischenstufe XVII abgebaut zu dem noch unbekannten Piperidazin (XVIII). Es stellt eine starke, zweisäurige Base dar, von der sich ein Bis-hydrochlorid ableitet und die sich durch einen Bis-phenylharnstoff gut charakterisieren läßt.


XV


XVI


XVII


XVIII

III. Azo-dicarbonsäure-ester und Anthracen

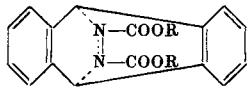
Der dritte Fall einer Addition von Azo-dicarbonsäure-ester, der unter dem Gesichtspunkt der Analogie mit Maleinsäure-anhydrid und mit molekularem Sauerstoff einer Untersuchung wert schien, war diejenige an Anthracen. Über die beiden zuletzt genannten Additionen[13]) herrscht heute kein ernsthafter Zweifel mehr. Sie erfolgen an den Additionszentren C_9 und C_{10} des Zentralringes, der dabei wie übrigens alle aromatischen Systeme mit wenigstens drei linear annellierten Kernen nach Art des einfachen 1,2-Dihydrobenzoles addiert.

Ein von O. Diels, S. Schmidt und W. Witte[14]) im Jahre 1938 beschriebenes Additionsprodukt von Azo-dicarbonsäure-ester und Anthracen zeigte eine auffallende Unbeständigkeit und war durch die Tendenz charakterisiert, sich unter dem Einfluß von Chlorwasserstoff in Eisessig-Lösung zu stabilisieren. Diels und Mitarb. interpretieren die Reaktion als normale 9,10-Addition und erteilen ihrem Anlagerungsprodukt die Formel XIX, wobei sie seine Labilität durch „Nebenvalenzen" symbolisieren. Für das durch Einwirkung von Chlorwasserstoff-Eisessig daraus hervorgehende Um-

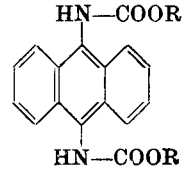
[13]) Vgl. die Zusammenstellung bei K. Alder: „Die Methoden der Dien-Synthese." In „Neuere präparative Methoden der organischen Chemie", Berlin 1943, Verlag Chemie; Ch. Dufraisse, L. Velluz u. Mme. L. Velluz, Bull. Soc. chim. France [5] **5**, 1073 (1938); Ch. Dufraisse, Bull. Soc. chim. France [5] **6**, 422 (1939).

[14]) Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 1186 (1938).

lagerungsprodukt nehmen sie eine Struktur XX an und sehen in der Stabilisierung einen der Benzidin-umlagerung verwandten Prozeß:

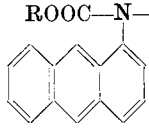


XIX

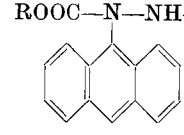


XX

Die Eigenschaften des „stabilen Adduktes" von Diels und Mitarbeitern legen die Vermutung nahe, daß es identisch ist mit der von R. Stollé und G. Adam[15]) schon vor längerer Zeit erhaltenen Verbindung. Sie entsteht aus Anthracen und Azo-dicarbonsäure-ester in Gegenwart von trockenem Chlorwasserstoff und hat — nach ihren Entdeckern — die Konstitution (XXI), die dadurch gestützt ist, daß sie bei Einwirkung von Jodwasserstoff 1-Amino-anthracen lieferte.



XXI



XXII

Bei dieser Sachlage schien es notwendig, die Addition einer erneuten Untersuchung zu unterziehen mit dem Ziele, zu entscheiden, ob hier eine Parallele zu den Additionen anderer Philodiene vorliegt oder nicht.

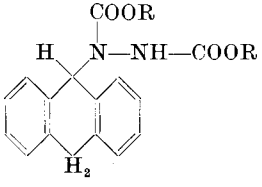
Zunächst haben wir uns davon überzeugt, daß das „stabile Addukt" von Diels und Mitarbeitern, wie vermutet, nach seinem chemischen Verhalten und seinen Eigenschaften, insbesondere nach dem Ergebnis einer Röntgen-struktur-analyse*), identisch ist mit der Verbindung von Stollé und Adam. Freilich hat sie weder die Konstitution (XX) noch diejenige (XXI), sondern stellt, wie wir sogleich begründen werden, die Verbindung (XXII) vor.

Bei der katalytischen Hydrierung des labilen Adduktes (XIX) mit Raney-Nickel als Katalysator werden zwei Atome Wasserstoff aufgenommen, und man erhält — neben etwas Tetrahydro-anthracen — eine Verbindung, der ohne Zweifel die Konstitution XXIII zukommt.

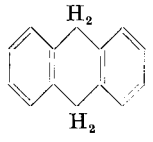
[15]) J. prakt. Chem. [II] **111**, 167 (1925).

*) Wir sind hierfür den Herren Prof. Fehér und Dr. Berthold zu großem Dank verpflichtet.

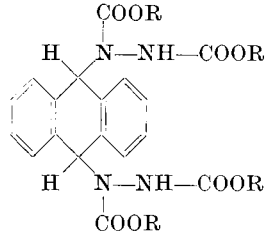
Die Verbindung XXIII addiert ihrerseits sehr leicht ein weiteres Molekül Azoester unter Bildung von XXV. Zu der gleichen Verbindung gelangt man äußerst glatt auch durch Addition von 2 Mol Azoester an 9,10-Dihydro-anthracen (XXIV).



XXIII



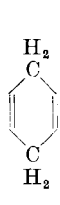
XXIV



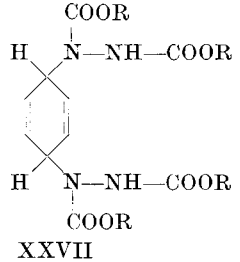
XXV

Diese Darstellung von XXV läßt an ihrer Konstitution keinen Zweifel, denn sie ist der Sonderfall eines allgemeinen Additionsprinzips, das wir bei der Anlagerung von Azoester an Diphenylmethan, Fluoren und an 1,4-Dihydro-benzol (XXVI) gefunden und begründet haben.

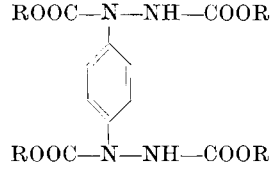
Im zuletzt genannten Fall werden zwei Mol Azo-dicarbonsäureester addiert. Die Formel (XXVII) für das Addukt folgt u. a. aus seiner Dehydrierung mit Se-dioxyd in Eisessig zu XXVIII, das R. Stollé[16]) bereits bei der Einwirkung von Azo-dicarbonsäureester (in Gegenwart von Schwefelsäure) auf Benzol erhalten und dessen Konstitution (XXVIII) durch Abbau zum p-Phenylen-diamin (XXIX) eindeutig gegeben war:



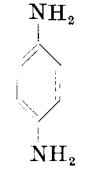
XXVI



XXVII



XXVIII

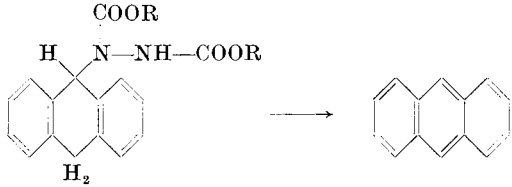


XXIX

Die Beziehungen der Verbindung XXIII und des Adduktes des 9,10-Dihydro-anthracens (XXV) zu demjenigen des Anthracens, die bislang allein durch die katalytische Hydrierung (XIX→XXIII) gesichert waren, treten noch deutlicher hervor, wenn man die zuerst genannten mit Chlorwasserstoff in Eisessig-lösung behandelt. Dabei

[16]) R. Stollé u. K. Leffler, Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 1061 (1924).

findet in beiden Fällen die Abspaltung von einem Molekül Hydrazodicarbonsäure-ester statt, und es entsteht aus XXIII Anthracen und aus XXV das stabile Anthracen-Addukt XXII.



XXIII

Die in dieser Untersuchung dargelegten Beobachtungen reichen hin, um den Verlauf der Anlagerung von Azo-dicarbonsäure-ester an Anthracen klarzustellen. Sie ist eine vollständige Parallele zu den Additionen von Maleinsäure-anhydrid, von molekularem Sauerstoff und vielen anderen Philodienen, und die von O. Diels und Mitarbeitern in Vorschlag gebrachte Formel (XIX) trifft, was die Zentren der Addition anbetrifft, das Richtige. Was die auffallende Labilität des Adduktes angeht, so stellt sie unter den vielen Additionsprodukten an Anthracene, bei denen alle möglichen Grade von Festigkeit bekannt geworden sind, einen Extremfall vor. So gesehen, mag es willkürlich erscheinen, ihn durch ein besonderes Bindungssymbol herauszuheben.

Die Art der Stabilisierung im Sinne des Überganges XIX → XXII liegt fest. Offen bleibt nur die Frage, wie der von Stollé beschriebene Abbau von XXII zum 1-Amino-anthracen zu erklären ist. Zwei Möglichkeiten zur Deutung dieses — bezeichnenderweise nur mit sehr mäßigen Ausbeuten vor sich gehenden — Abbaues sind gegeben. Entweder es gehen ihm ein Zerfall und eine erneute Addition anderer Natur voraus oder bei dem von Stollé und Adam isolierten 1-Amino-anthracen handelt es sich um die 9-Amino-Verbindung. Die zweite Annahme betrachten wir als die wahrscheinlichere, nachdem wir uns davon überzeugt haben, daß die beiden Isomeren einander sehr ähnlich und nur schwer voneinander zu unterscheiden sind.

IV. Azo-dicarbonsäure-ester und Furfurol-diacetat

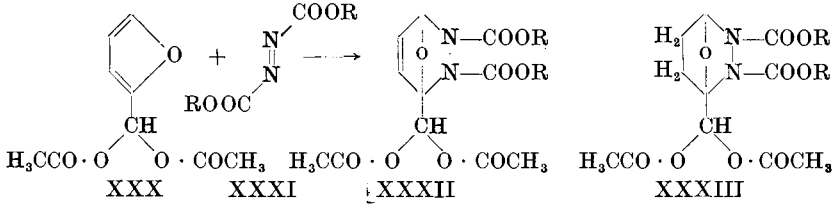
Die Kombination von Azo-dicarbonsäure-ester mit einem Vertreter der Furan-reihe war im Zusammenhang mit den eingangs entwickelten Gesichtspunkten von Interesse, da gerade hier bei Additionen von „Philodienen" beide Prinzipien, die 1,4-Addition und die substituierende Addition[17]) beobachtet worden sind. Es

[17]) K. Alder, Die Methode der Dien-Synthese in „Neuere präparative Methoden der org. Chemie", Verlag Chemie GmbH., Berlin 1943; K. Alder u. K. H. Schmidt, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 183 (1943).

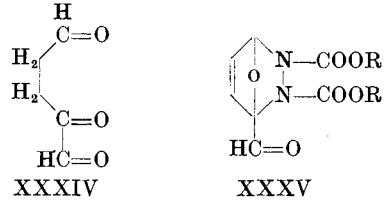
war daher für den Fall des Azo-dicarbonsäure-esters eine Prognose über den Additionsverlauf nicht zu stellen.

Die Komponenten XXX und XXXI reagieren bereits bei Raumtemperatur im einfachen Mol-verhältnis miteinander und ergeben einen Stoff, dem die Konstitution XXXII zukommt. Das sehr labile Addukt nimmt bei der katalytischen Hydrierung die für eine Doppelbindung berechnete Wasserstoffmenge auf und geht dabei in eine gesättigte Verbindung (XXXIII) über.

Durch die Anlagerung des Azo-dicarbonsäure-esters werden die Additionszentren des Diens „bifunktionell". Demzufolge sind die neugeschaffenen Bindungen durch Hydrolyse leicht zu lösen. Dabei erhält man aus dem hydrierten Addukt (XXXIII) neben Hydrazodicarbonsäure-ester den α-Keto-glutar-dialdehyd (XXXIV), der in Gegenwart von Oxydationsmitteln Bernsteinsäure liefert:



XXX XXXI XXXII XXXIII



XXXIV XXXV

Durch partielle Hydrolyse des Adduktes gelingt es, die Aldehydgruppe freizulegen und die Verbindung XXXV in Form ihres 2,4-Dinitro-phenyl-hydrazons abzufangen.

Diese Umsetzungen zeigen, daß dem Addukt aus Furfuroldiacetat und Azo-dicarbonsäure-ester die Konstitution XXXII zukommt, und daß der Vorgang der Anlagerung eine Dien-Synthese vorstellt.

Beschreibung der Versuche

I. Azo-dicarbonsäure-ester und trans,trans-1,4-Diphenyl-butadien

Das Addukt des Dimethylesters wird in der von O. Diels und K. Alder[10]) beschriebenen Weise gewonnen. Zur Reinigung empfiehlt es sich, es aus Eisessig umzukristallisieren, mit Wasser auszuwaschen und zu trocknen. Schmp. 182°.

Zur Addition des Diäthylesters werden 5 g Kohlenwasserstoff und 5 g Azo-äthylester auf dem Wasserbad auf 100° erhitzt, wobei eine klare Schmelze entsteht. Nach einiger Zeit beginnt die Kristallisation des Adduktes. Der Ansatz wird zur Vervollständigung der Reaktion noch 30 Min. erhitzt. Nach dem Zerkleinern der festen Kristallmasse wird das Addukt aus Essigester umkristallisiert. Schmp. 132°.

$C_{22}H_{24}O_4N_2$ (380)	Ber.	C 69,5	H 6,4	N 7,4
	Gef.	» 69,5, 69,8	» 6,4, 6,3	» 7,4

Dehydrierung mit Se-dioxyd[18]) (II)

7 g des Adduktes vom Schmp. 182° werden in 50 ccm Eisessig gelöst und mit 1,5 g Se-dioxyd unter Rückfluß erhitzt. Schon innerhalb kurzer Zeit beginnt die Abscheidung von schwarzem Selen. Nach $3^1/_2$ Stunden läßt man den Ansatz erkalten und filtriert vom Selen ab. Das Filtrat wird i. V. eingedampft.

Das N,N'-Dicarbomethoxy-3,6-diphenyl-1,2-dihydro-pyridazin (II) bildet nach dem Umkristallisieren aus Essigester schwach-gelbe, derbe Kristalle vom Schmp. 198°.

$C_{20}H_{18}O_4N_2$ (350)	Ber.	C 68,5	H 5,2	N 8,0
	Gef.	» 68,2	» 5,1	» 7,8

Abbau zu IV

2 g der Verbindung II werden mit 5 g KOH in 30 ccm Methanol am Rückfluß erhitzt. Die Verseifung und Decarboxylierung setzt sofort ein. Nach einer Stunde bricht man die Reaktion ab und verdünnt mit dem doppelten Volumen Wasser. Das ausfallende Reaktionsprodukt wird aus Alkohol umkristallisiert. Hellgelbe irisierende Blättchen, Schmp. 149°.

$C_{16}H_{14}N_2$ (234)	Ber.	C 82,0	H 6,0	
	Gef.	» 81,6	» 6,0	

Oxydation zum 3,6-Diphenyl-pyridazin (V)

1 g der im vorigen Abschnitt beschriebenen Verbindung werden mit 0,2 g NaOH in 10 ccm Alkohol heiß gelöst. Zu dieser Lösung fügt man 2 ccm Perhydrol. Nach wenigen Augenblicken setzt in energischer Reaktion die Oxydation zu V ein, welches schon in der Hitze auskristallisiert. Nach dem Umkristallisieren aus Eisessig oder Acetonitril zeigt die Verbindung den in der Literatur angegebenen Schmp. 222°.

$C_{16}H_{12}N_2$ (232)	Ber.	C 82,7	H 5,2	N 12,1
	Gef.	» 82,7, 82,6	» 5,4, 5,3	» 12,0

Im Gemisch mit einem Vergleichspräparat[11]) ergibt die Verbindung keine Schmelzpunkts-depression.

Umlagerung von IV zu III

0,5 g der Verbindung IV werden mit 0,5 ccm Eisessig auf dem Uhrglas verrieben, wobei sie sofort in Lösung geht und die gelbe Farbe verliert. Nach wenigen Augenblicken erstarrt das Ganze wieder zu einem farblosen Kristallbrei. (Schmp. des Rohproduktes 170—175°.) Die Verbindung stimmt in ihren Eigenschaften überein mit dem von Paal und Dencks[11]) beschriebenen Produkt aus Dibenzoyl-äthan und Hydrazinhydrat. Beim Versuch, sie umzukristallisieren, wird die Substanz durch den Luftsauerstoff zum Diphenyl-pyridazin (V) oxydiert. Die salzsaure wäßrige Lösung der umgelagerten Base (III) färbt holzhaltiges Papier intensiv orangerot.

[18]) M. Schumacher, Dissertation, Köln 1948.

Verseifung von I zur Base XI

6 g des Azo-äthylester-Adduktes werden mit einer Lösung von 7 g KOH in 15 ccm Methanol eine Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Man verdünnt nach dem Erkalten mit viel Wasser und kristallisiert die farblosen Nadeln aus Essigester unter Zusatz von Alkohol um. Schmp. 157—158°. Das gleiche Produkt wurde aus dem Methylester-Addukt erhalten[10]).

Mono-nitroso-verbindung der Base XI. 2,0 g der Base XI werden in einem mit Gaseinleitungsrohr und Rückflußkühler versehenen Kölbchen mit 50 ccm Alkohol auf dem Wasserbad auf 50° erwärmt. Nun leitet man einen nicht zu langsamen Strom von Methylnitrit ein. Nach kurzer Zeit nimmt die Lösung einen rein gelben Farbton an, und die Base geht nach und nach in Lösung. Wenn alles Ausgangsmaterial verschwunden ist, setzt man die Operation noch einige Minuten fort, verdünnt mit wenig Wasser und läßt erkalten. Dabei kristallisiert die Nitrosoverbindung in prächtig ausgebildeten hellgelben Kristallen aus, die nach einmaligem Umkristallisieren konstant bei 108° schmelzen.

$C_{16}H_{15}ON_3$ (265)	Ber.	C 72,4	H 5,7	N 15,8
	Gef.	» 72,3, 72,1	» 5,7, 5,6	» 15,6

Dehydrierung der Base XI mit PbO_2

1 g der Base wird in wenig Eisessig gelöst. Zu der fast siedend-heißen Lösung gibt man nun in kleinen Anteilen so lange Pb-dioxyd hinzu, bis dieses auch nach dem Aufkochen nicht mehr verbraucht wird.

Man filtriert noch heiß ab. Beim Erkalten scheiden sich aus dem Filtrat die glänzenden Blättchen des 3,6-Diphenyl-pyridazins (V) ab. Schmp. 222°.

Den gleichen Effekt erreicht man durch Einwirkung von Ozon: 1 g der Base (XI) wird in 100 ccm Essigester gelöst und ozonisiert. Das Ozon wird quantitativ absorbiert. Nach kurzer Zeit färbt sich die Lösung vorübergehend gelb, und es scheiden sich farblose, flimmernde Blättchen in reichlicher Menge ab. In etwa 10 Min. ist die Oxydation beendet. Die ausgeschiedenen Kristalle weisen sich durch Schmp. 222° und Mischschmp. als 3,6-Diphenyl-pyridazin (V) aus. Die Ausbeute an dieser Verbindung kann durch Einengen der Mutterlauge i. V. und Umkristallisation des Rückstands aus Eisessig vervollständigt werden.

Katalytische Hydrierung des Adduktes I

$^1/_{100}$ Mol des Methylester-Adduktes werden in Eisessig mit Pt-dioxyd als Katalysator in einer Wasserstoff-atmosphäre geschüttelt. Die aufgenommene Wasserstoffmenge entspricht der für eine Doppelbindung berechneten. Schmp. 93° (aus Ligroin/Essigester).

$C_{20}H_{22}O_4N_2$ (354)	Ber.	C 67,8	H 6,2	OCH_3 17,5
	Gef.	» 68,3	» 6,3	» 17,9

Die Hydrierung des analogen Äthyl-esters in Äthanol oder Eisessig mit Pt-dioxyd geht mit mäßiger Geschwindigkeit vonstatten. Es wird die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Der Katalysator wird anschließend abfiltriert und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Das zurückbleibende ölige Produkt kristallisiert beim Anreiben nach kurzer Zeit. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus wenig Methanol schmilzt die reine Verbindung (XIIb) bei 87°.

$C_{22}H_{26}O_4N_2$ (382)	Ber.	C 69,1,	H 6,8	N 7,3
	Gef.	» 69,2 68,9	» 6,8, 6,7	» 7,2

Verseifung und Decarboxylierung von N,N'-Dicarboäthoxy-3,6-diphenyl-piperidazin (XII)

4 g von XII (Äthylester) werden mit 6 g KOH und 20 ccm Glykol zum starken Sieden erhitzt. Durch häufiges Umschütteln sorgt man für gründliche Durchmischung der beiden Phasen. Nach 2 Stunden wird die Reaktion abgebrochen.

Nach dem Erkalten verdünnt man mit Wasser auf 100 ccm und äthert das als Öl abgeschiedene Reaktionsprodukt aus. Die Ätherlösung wird mit $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel bis auf einen kleinen Rest abdestilliert. Nach kurzem Stehen kristallisiert daraus das Reaktionsprodukt in farblosen Nadeln aus. Der Schmp. des Rohproduktes liegt bei 150° und steigt nach dem Umkristallisieren aus Alkohol auf 157° an.

Im Gemisch mit der Base XI gibt die Verbindung keine Schmelzpunktsdepression.

II. Azo-dicarbonsäure-ester und Butadien

N,N'-Dicarbomethoxy-Δ^4-tetrahydro-pyridazin (XV)

Ein Gemisch von 30 g Azo-methylester mit 15 ccm Benzol wird unter Rückfluß auf dem Wasserbad auf 50° erwärmt. Darin leitet man einen mäßig starken Strom von Butadien ein, welches durch thermische Spaltung von Butadiensulfon leicht dosierbar ist. Man entfernt die Heizquelle, da durch die Reaktionswärme die Temperatur aufrechterhalten wird. Nach einigen Stunden ist die Farbe des Azoesters auf hell-zitronengelb zurückgegangen. Man verjagt das Benzol und destilliert das Addukt i. V. Zur Reinigung wird es noch ein zweites Mal destilliert. Sdp. 149,5°/12, 152°/14; wasserklares viskoses Öl, das beim Stehen vollständig zu einer kompakten Kristallmasse durchkristallisiert. Schmp. 38°. Die Ausbeute ist fast quantitativ.

$C_8H_{12}O_4N_2$ (200)	Ber.	C 48,0	H 6,0
	Gef.	» 48,0, 47,9	» 6,0, 6,0

Man kann die Addition auch ohne Lösungsmittel vornehmen, indem man das Butadien direkt in Azoester bei Raumtemperatur einleitet. Durch gelegentliche Kühlung sorgt man für die Entfernung der Reaktionswärme. Gegen Schluß läßt man die Reaktion unter Selbsterwärmung zu Ende gehen. Wenn die Farbe auf hellgelb zurückgegangen ist, destilliert man nach einigen Stunden.

Katalytische Hydrierung (XVI). 10 g von XV werden in 75 ccm Eisessig oder Äthanol mit Pt-dioxyd in einer Wasserstoff-atmosphäre geschüttelt. Die Hydrierung verläuft ungewöhnlich rasch. In etwa $1^1/_2$ Stunden wird etwas mehr als die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators verdampft man das Lösungsmittel und destilliert den Rückstand i. V. Das 1,2-Dicarbomethoxy-piperidazin (XVI) geht als farbloses, viskoses Öl bei 152,5°/12 bzw. 154°/14 über. Die Verbindung besitzt einen schwachen eigentümlichen Geruch. Beim Stehen kristallisiert die reine Verbindung allmählich durch und schmilzt dann bei 39°.

$C_8H_{14}O_4N_2$ (202)	Ber.	C 47,5	H 7,0
	Gef.	» 47,2	» 7,1

Mischt man das Hydrierungsprodukt (XVI) mit dem Addukt XV vom Schmp. 38°, so verflüssigt sich das Gemisch schon bei Raumtemperatur.

Verseifung und Decarboxylierung zu Piperidazin (XVIII). 10 g von XVI werden mit einer Lösung von 12 g KOH in 25 ccm Methanol auf dem siedenden Wasserbad 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten saugt man das abgeschiedene Kaliumcarbonat ab und wäscht mit etwas Methanol nach. An einer 20-cm-Füllkörperkolonne wird das Lösungsmittel langsam abdestilliert. Den Rückstand versetzt man mit 50 ccm abs. Äther und entfernt das ungelöste Alkali durch Filtration. Man wäscht nochmals mit abs. Äther nach und destilliert den Äther an der Kolonne langsam ab. Das zurückbleibende, schwach gelb gefärbte Öl wird einer Fraktionierung i. V. unterworfen. Nach einem Vorlauf von wenigen Tropfen geht die Hauptmenge bei 54°/12 als farbloses Öl von

starkem, an Piperidin erinnernden Geruch über. Die Base ist auch unter Normalbedingungen flüchtig. Besonders, wenn man beim Abdestillieren der Lösungsmittel ohne Kolonne arbeitet, ergeben sich starke Verluste.

Die Verbindung ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln leicht löslich. An der Luft zieht sie Wasser an.

Bis-hydrochlorid. Die Base läßt sich durch Einleiten von HCl in die äthylalkoholische Lösung fällen. Das Salz ist in Methanol ziemlich leicht löslich und läßt sich daraus durch Zusatz von Essigester oder Benzol wieder abscheiden. Die Verbindung ist stark hygroskopisch und hält hartnäckig Lösungsmittel fest, aus welchen Gründen die Analysenwerte nur annähernd stimmen. Nach zweitägigem Trocknen i. V. über KOH und P_2O_5 bei 80° schmilzt das Salz bei 137°.

$C_4H_{10}N_2 \cdot 2\,HCl$ (159)	Ber.	C 30,2	H 7,6
	Gef.	» 30,9	» 7,9

Die wäßrige Lösung des Hydrochlorids färbt holzhaltiges Papier zitronengelb.

Zur Überführung in den *Bis-phenylharnstoff* versetzt man die Base mit einem kleinen Überschuß von Phenyl-isocyanat und entfernt aus dem nach wenigen Minuten kristallinisch abgeschiedenen Addukt das überschüssige Isocyanat durch Auswaschen mit Aceton. Zur Analyse wird die Verbindung aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. 281° (Zers.).

$C_{18}H_{20}O_2N_4$ (324)	Ber.	C 66,7	H 6,2	N 17,3
	Gef.	» 66,7, 66,9	» 6,3, 6,3	» 17,1, 17,0

Führt man die Verseifung und Decarboxylierung nur eine Stunde lang durch, so entsteht neben dem Piperidazin die halbabgebaute Form (XVII) in etwa gleicher Menge. Bei der angegebenen Aufarbeitung des Ansatzes geht die halbabgebaute Form nach dem aus Piperidazin bestehenden Vorlauf bei 106°/12 als wasserklares, stark riechendes Öl über, dessen Imino-gruppe sich mit Phenylisocyanat nachweisen läßt. Das entstehende Piperidazin-N,N'-dicarbonsäure-methylester-anilid schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 166°.

$C_{13}H_{17}O_3N_3$ (263)	Ber.	C 59,3	H 6,5
	Gef.	» 59,5	» 6,3

Dibromid von XV. Eine Mischung des Adduktes XV mit dem doppelten Volumen CCl_4 wird nach und nach unter guter Außenkühlung mit der berechneten Menge Brom in CCl_4 versetzt. Wenn die Bromfarbe längere Zeit bestehen bleibt, dampft man das Lösungsmittel i. V. ab und reibt den öligen Rückstand mit etwas Alkohol an. Dabei kristallisiert die Masse nach einiger Zeit durch. Schmp. 125° (aus Alkohol).

$C_8H_{12}O_4N_2Br_2$ (360)	Ber.	C 26,7	H 3,4	N 7,8
	Gef.	» 26,8, 26,9	» 3,5, 3,5	» 7,6, 8,0

III. Azo-dicarbonsäure-ester und Anthracen

Die Reaktion und die Umlagerung von XIX mit Eisessig-HCl sind schon von O. Diels u. Mitarb.[14]) beschrieben. Das Addukt wird in Eisessig gelöst und bei einer Temperatur wenig unterhalb des Siedepunktes mit 2 Tropfen konz. HCl versetzt. Nach kurzer Zeit kristallisiert das Isomerisationsprodukt schon in der Hitze aus (XXII). Schmp. 267°.

Das Vergleichspräparat, der 9-Hydrazino-anthracen-N,N'-dicarbonsäure-dimethylester, ist nach den Angaben von R. Stollé und G. Adam[15]) durch katalytische Anlagerung von Azoester an Anthracen ebenfalls leicht zugänglich. Schmp. 267°. Mischschmp. mit dem Produkt der Eisessig-HCl-Reaktion zeigt keine Schmps.- Depression. Auch das Röntgendiagramm beider Stoffe zeigt ihre Identität.

Katalytische Hydrierung

8,0 g des Adduktes XIX werden in 200 ccm Äthanol gelöst und mit 5 g Raney-Nickel in einer Wasserstoff-atmosphäre geschüttelt. Die H_2-Aufnahme kommt sofort in Gang und verläuft bis zum Verbrauch der für ein Mol H_2 berechneten Menge Wasserstoffs ziemlich rasch. Die Hydrierung kommt meist nach einer Aufnahme von 2 bis 2,5 Mol Wasserstoff völlig zum Stillstand. Der Kontakt wird abfiltriert und der Alkohol bis auf einen kleinen Rest abdestilliert. Beim Erkalten kristallisiert das Hydrierungsprodukt in Kristallbüscheln, die von Nadeln durchsetzt sind, aus.

Das Gemisch wird in der Kälte mit Äther oder noch besser mit Ligroin behandelt. Das Tetrahydro-anthracen geht in Lösung, während die Dihydroverbindung (XXIII) in Gestalt feiner Nadeln vom Schmp. 173° zurückbleibt.

Zur Analyse wird die Verbindung aus Acetonitril und, da dieses Lösungsmittel hartnäckig eingeschlossen wird, anschließend noch zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 175°.

$C_{18}H_{18}O_4N_2$ (326)	Ber.	C 66,2	H 5,6
	Gef.	» 66,2, 66,0	» 5,8, 5,5

Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels vom Äther- oder Ligroinextrakt bleibt das Tetrahydro-anthracen als farblose Kristallmasse vom Schmp. 74° zurück. Das Rohprodukt wird mit alkoholischer Pikrinsäurelösung ins Pikrat übergeführt. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol liegt der Schmp. der gelbroten Nadeln in Übereinstimmung mit den Angaben von G. Schroeter[19]) bei 116°. Durch Zersetzung mit Ammoniak läßt sich daraus der Kohlenwasserstoff in Freiheit setzen; glänzende Blättchen vom Schmp. 104° (ebenso Mischprobe).

Eisessig-HCl-Reaktion der Dihydro-verbindung XXIII. Fügt man zu der in siedendem Eisessig gelösten Dihydro-verbindung (XXIII) einen Tropfen konz. HCl hinzu, so setzt die Reaktion unter Aufsieden ein. Beim Abkühlen kristallisiert das Reaktionsprodukt direkt rein aus. Durch Schmp. und Mischschmp. wird es als Anthracen identifiziert.

„Dihydro-verbindung" (XXIII) *und Azo-dicarbonsäure-dimethylester* (XXV)

0,2 g von XXIII und 2 g Azoester werden im Ölbad auf 120° erwärmt. Nach 2 Stunden ist die zu Anfang klare Reaktionsmischung reichlich mit Kristallen durchsetzt. Diese werden abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus viel Acetanhydrid umkristallisiert. Das Addukt (XXV) schmilzt bei 275° und ergibt im Gemisch mit dem im folgenden beschriebenen Addukt von 2 Mol Azo-dicarbonsäure-dimethylester an 9,10-Dihydro-anthracen keine Depression.

$C_{22}H_{24}O_8N_4$ (472)	Ber.	C 55,9	H 5,1	N 11,9
	Gef.	» 55,7, 55,9	» 5,1, 5,1	» 11,9, 11,9

9,10-Dihydro-anthracen und Azo-dicarbonsäure-dimethylester

0,5g 9,10-Dihydro-anthracen[19], [20]) und 2 g Azoester werden in einem Kölbchen im Ölbad auf 120° erhitzt. Bereits nach $^1/_4$ Stunde scheiden sich aus der anfangs klaren Lösung Kristalle aus. Nach 3 Stunden ist der Ansatz vollständig durchkristallisiert. Nach dem Abkühlen wird das Addukt (XXV) auf der Nutsche mit Äther gewaschen. Farblose Kristalle. Schmp. 275—276° (aus Acetanhydrid).

Eisessig-HCl-Reaktion. 0,3 g Addukt XXV werden in 20 ccm heißem Eisessig suspendiert und mit einigen Tropfen verd. Salzsäure versetzt. Dabei tritt sofort eine violette Fluoreszenz auf und das Addukt geht in Lösung. Nach

[19]) Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 2003 (1924).

[20]) A. Burger u. E. Mosettig, J. Amer. chem. Soc. **58**, 1857 (1936).

der Zugabe von etwas Wasser scheiden sich beim Abkühlen farblose Kristalle ab, die nach dem Umkristallisieren aus Eisessig als „stabiles" Anthracen-Addukt (XXII) identifiziert werden.

IV. Azo-dicarbonsäure-ester und Furfurol-diacetat

Mischt man frisch dest. Furfurol-diacetat und Azo-äthylester in molaren Mengen, so tritt weitgehende Auflösung ein. Es ist zweckmäßig, das Diacetat durch ganz schwaches Erwärmen im Wasserbad sofort in Lösung zu bringen, danach aber gleich wieder abzukühlen. Nach 24 Stunden hat sich der Ansatz fast völlig entfärbt und ist hochviskos geworden. Auf Anreiben hin tritt Kristallisation ein. Nach dem Abpressen auf Ton reinigt man das Addukt durch Umkristallisieren aus Essigester und Leichtbenzin, indem man es in der eben erforderlichen Menge Essigester kalt löst. Danach gibt man Leichtbenzin (60—100°) zu bis eine Trübung einsetzt. Nach einigen Stunden hat sich das Addukt (XXXII) kristallin abgeschieden. Ein Erwärmen ist zu vermeiden, weil der Stoff sich dabei zersetzt. Auch beim Stehen an der Luft wird die Substanz schon nach etwa einer Woche gelb und klebrig. Erwärmt man sie ohne Lösungsmittel auf dem Wasserbad, so geht sie nach dem Erkalten in ein hartes Harz über.

Die Ausbeute beträgt über 90 Proc. Der Schmp. 89—90° ist nach einmaligem Umkristallisieren erreicht.

$C_{15}H_{20}O_9N_2$ (372)	Ber.	C 48,4	H 5,4	N 7,5
	Gef.	» 48,5, 48,5	» 5,5, 5,2	» 7,7

Gibt man auf 1 Mol Furfurol-diacetat 2 Mol Azo-äthylester, so entfärbt sich der Ansatz im Laufe von 14 Tagen noch nicht. Es hat sich aber ein Kristallbrei abgeschieden. Dabei handelt es sich, wie der Schmp. von 90° und die Mischprobe zeigen, um das schon beschriebene Addukt.

Katalytische Hydrierung. 2 g Addukt werden in 100 ccm Essigester mit Pt-dioxyd in einer H_2-Atmosphäre geschüttelt. Nach 4 Stunden ist die für eine Doppelbindung berechnete Menge H_2 aufgenommen. Man dampft das Lösungsmittel i. V. weitgehend ab und setzt dann bis zur Trübung Leichtbenzin (100 bis 120°) zu. Das Rohprodukt schmilzt bei 102°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Essigester-Ligroin steigt der Schmp. auf 104°.

K-Permanganat in Aceton-Lösung wird nicht entfärbt. Die Hydroverbindung ist wesentlich beständiger als das Addukt selbst. Man kann seine Schmelze eine halbe Stunde auf 110° halten, ohne daß eine merkliche Zersetzung oder Veränderung zu bemerken ist.

$C_{15}H_{22}O_9N_2$ (374)	Ber.	C 48,2	H 5,9	N 7,5
	Gef.	» 47,8, 47,8	» 6,1, 6,1	» 7,6, 7,8

Hydrolyse und Oxydation. 2 g des hydrierten Adduktes (XXXIII) werden mit 40 ccm 2n-HCl bis zur Lösung aufgekocht. Dann setzt man 8 ccm H_2O_2 (30-proc.) hinzu und erwärmt $^1/_2$ Stunde auf dem Wasserbad. Engt man die Lösung auf etwa 10 ccm ein, so kristallisiert auf Anreiben hin Hydrazo-ester aus, wie Schmp. und Mischprobe zeigen.

Die Mutterlauge dampft man i. V. zur Trockne ein. Der farblose Rückstand zeigt nach dem Umkristallisieren aus Essigester den Schmp. 185°. Nach der Analyse handelt es sich um Bernsteinsäure (Mischprobe).

2,4-Dinitro-phenyl-hydrazon von XL. Die beiden Acetat-reste der Aldehydgruppe sind so leicht verseifbar, daß es gelingt, sie mit Wasser abzuspalten.

Man kocht 2 g des Adduktes mit 100 ccm Wasser kurz auf und gießt die Lösung mit dem abgeschiedenen Öl in ein Liter einer 2n-salzsauren 2,4-Dinitrophenyl-hydrazinlösung. Dann schüttelt man den Ansatz so lange, bis die Trübung sich zu einem flockigen Niederschlag zusammengeballt hat. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Alkohol schmilzt das Hydrazon bei 217° u. Zers.

$C_{17}H_{18}O_9N_6$ (450)	Ber.	C 45,3	H 4,0	N 18,7
	Gef.	» 45,2, 45,1	» 4,0, 4,4	» 18,7

Über einen neuen Weg in die Cinnolin- und N-Amino-indol-Reihe durch Addition von Azo-dicarbonsäure-ester an das Styrol-system

Von *Kurt Alder* und *Hans Niklas*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Köln/Rhein)

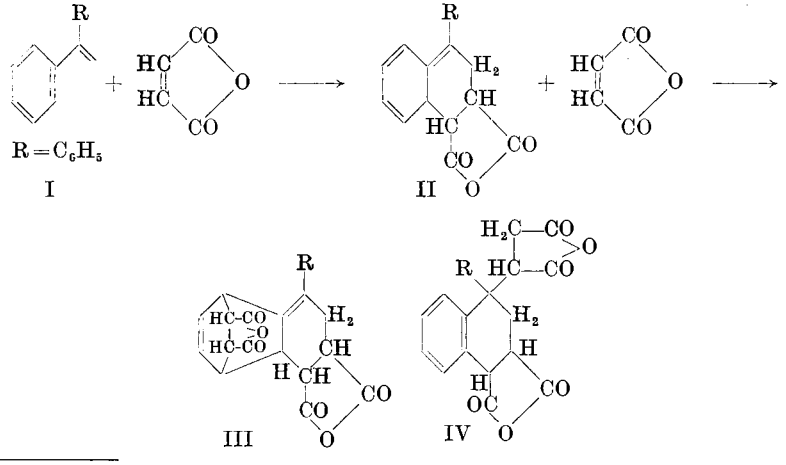
(Eingegangen am 1. September 1953)

Übersicht

I. α-Methoxy-styrol und Azo-dicarbonsäure-ester.
II. α-Phenyl-styrol und Azo-dicarbonsäure-ester.
III. Styrol und Azo-dicarbonsäure-ester.
IV. Inden (1,2-Dihydro-naphthalin) und Azo-dicarbonsäure-ester.

Vereinzelte ältere Erfahrungen zusammen mit den Ergebnissen der vorangehenden Untersuchung zeigen, daß den Additionen von Maleinsäure-anhydrid, von Azo-dicarbonsäure-estern und von molekularem Sauerstoff an echte Diene ein gemeinsames Prinzip zugrunde liegt. Für eine Beantwortung der Frage, ob auch das System der Styrole zu dieser Kategorie von Dienen zu zählen ist, fehlen zur Zeit noch wichtige Voraussetzungen.

Zwar liegen zahlreiche Untersuchungen vor über Reaktionen von Maleinsäure-anhydrid mit Styrol-derivaten[1]), die zweifellos Dien-Synthesen vorstellen. Aber ihre Untersuchung steht, trotz aller Fortschritte im einzelnen, erst im Begriff, einen ersten Ab-



[1]) Siehe u. a. B. J. F. Hudson u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] **1941**, 715; F. Bergmann, J. Szmuszkowicz u. G. Fawaz, J. Amer. chem. Soc. **69**, 1773 (1947).

schluß[2]) zu erreichen. Die zuerst von Th. Wagner-Jauregg[3]) für die Addition von zwei Molekülen Maleinsäure-anhydrid an α-Phenylstyrol vorgeschlagene Formulierung ist im Laufe der Entwicklung durch Argumente gestützt worden und trifft für viele Additionen das Richtige. Für gewisse Fälle ist sie nicht unwidersprochen geblieben*). Auf alle Fälle hat sie keineswegs den Rang eines Universalschemas, das die Additionen aller Verbindungen vom Typus des Styrols umfaßt.

Das zeigt der Verlauf der Additionen von Maleinsäure-anhydrid an das Styrol selbst, die wegen der großen Neigung des Systems, durch Mischpolymerisation einer einfachen Anlagerung auszuweichen, erst verhältnismäßig spät gefunden und aufgeklärt worden ist. Diese Addition verläuft nur in untergeordnetem Maße nach dem Schema I → III (R = H); vielmehr dominiert ein anderer Mechanismus, der eine Kombination einer Dien-Synthese (I → II) mit einer nachfolgenden „indirekt-substituierenden Addition" („En-Synthese" II → IV) vorstellt.

Welcher der beiden Mechanismen im Einzelfalle vorherrscht oder bis zur Ausschließlichkeit abläuft, hängt in einer generell noch festzulegenden Weise von der Art der Substituenten ab.

Schon allein diese Situation zeigt, daß das Gebiet noch einer Vervollkommnung in grundlegenden Fragen bedarf, bevor sinnvoll an einen Vergleich im Verhalten verschiedener „Philodiene" dem Styrolsystem gegenüber gedacht werden kann. Diese allgemeinere Aufgabe soll daher zurückgestellt werden bis zur Bekanntgabe eines größeren Beobachtungsmaterials[4]), das in den vergangenen Jahren auf diesem Gebiet hier gefunden worden ist.

---

[2]) J. Hukki, Ann. Acad. Sci. fennicae, Ser. A II **1952**, Nr. 44, 7—57.

[3]) Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 3218 (1930); Liebigs Ann. Chem. **491**, 1 (1931).

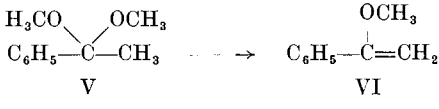
[4]) K. Alder u. G. Münz, Liebigs Ann. Chem. **565**, 126 (1949); K. Alder, Dien-Synthese und verwandte Reaktionstypen, Les Prix Nobel, Stockholm 1950; K. Broockmann, Zur Kenntnis der Dien-Synthese des Styrols und seiner nächsten Homologen, Dissertation Köln 1948; R. Schmitz-Josten, Über Dien-Synthesen und substituierende Addition am Styrol, Dissertation, Köln 1949; H. Gäbler, Über die Additionen von Maleinsäure-anhydrid an das Styrol-system, Diplomarbeit, Köln 1949; H. Gäbler, Die Konfiguration des Wagner-Jauregg-Typus, Dissertation, Köln 1950; K. Triebeneck, Zur Kenntnis der Dien-Synthese der bromierten Styrole, Diplomarbeit, Köln 1949; K. Triebeneck, Dien-Synthese mit substituierten Styrolen, Dissertation, Köln 1951; F. Meissner, Über die Addition von Maleinsäure-anhydrid an 1-Phenyl-cyclohexen-(1) und an das dimere α-Phenylstyrol, Diplomarbeit, Köln 1950; H. Niklas, Über substituierende Addition und Dien-Synthese mit Azo-dicarbonsäure-ester, Dissertation, Köln 1952; A. H. Jaeger, Über die Anlagerung von Chinonen an das Styrol-system, Dissertation, Köln 1950; K. Huhn, Beiträge zur Kenntnis der sterischen Verlaufs von Dien-Synthesen in der Styrolreihe, Diplomarbeit, Köln 1952; W. Schröder, Über die Addition von 1,1,3,3-Tetra-phenyl-allen an Maleinsäure-anhydrid, Dissertation, Köln 1953.

*) M. Lora Tamayo, Consejo Superior De Investigaciones Cientificas, Madrid 1950.

Wir begnügen uns im folgenden mit der Darstellung einiger Fortschritte, die bei der Untersuchung von Additionen der Azo-dicarbonsäure-ester an den Styrol-typus erzielt wurden.

I. α-Methoxy-styrol und Azo-dicarbonsäure-ester

Wir beginnen mit diesem System, weil seine Untersuchung am weitesten gediehen ist. Eine befriedigende Darstellung von α-Methoxy-styrol (VI) wurde dadurch erreicht, daß durch geeignete Maßnahmen der an sich bekannte Weg der katalytischen Abspaltung von Methanol aus dem Dimethyl-acetal (V) des Acetophenons, der in unbefriedigenden Ausbeuten nur unreine Präparate von α-Methoxy-styrol lieferte, entscheidend verbessert und ausgestaltet werden konnte.

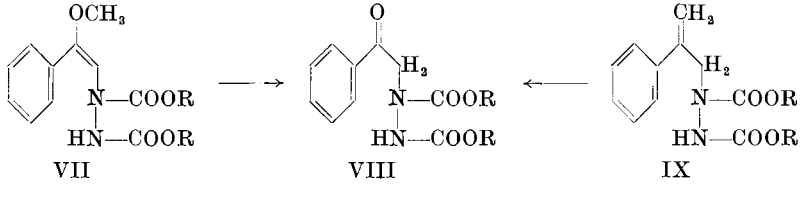


V VI

Das Verfahren ist im Versuchsteil im einzelnen beschrieben.

Die Reaktion des α-Methoxy-styrols mit den Estern der Azodicarbonsäure verläuft glatt und führt zu zwei Addukten, die in annähernd gleicher Menge gebildet werden. Das eine von ihnen (A) enthält ein Molekül Ester, das andere zwei auf ein Molekül des Styrol-derivates (Addukt B). Die nähere Untersuchung dieser Vorgänge hat ergeben, daß sie das Ergebnis der Doppelfunktion des α-Methoxy-styrols vorstellen, das dabei sowohl seine Eigenschaft als Vinyl-äther als auch seinen Charakter als Styrol-abkömmling manifestiert.

Die Konstitution (VII) des Adduktes A geht aus seinen Umsetzungen sicher hervor. Seine Oxydation mit Salpetersäure ergibt Benzoesäure und seine Hydrolyse mit Säuren führt zu einem Keton (VIII), das sich als identisch erweist mit einem auf einem zweiten Wege dargestellten Präparat. Es entsteht durch Ozonisation eines Adduktes (IX) aus α-Methyl-styrol und Azo-dicarbonsäure-ester[5]).

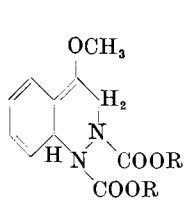


VII VIII IX

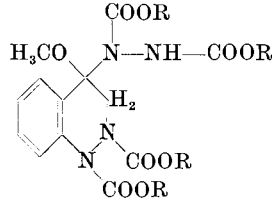
[5]) O. Diels u. K. Alder, Liebigs Ann. Chem. **450**, 237 (1926).; K Alder, F. Pascher, A. Schmitz, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 27 (1942).

Es wird Gegenstand einer späteren Abhandlung sein, zu zeigen, daß die Addition VI → VII der Sonderfall eines allgemeineren Phänomens ist. Schon vor längerer Zeit wurde gefunden[6]), daß alle Vinyl-äther nach diesem Schema einer „substituierenden Addition an der Doppelbindung", und zwar an ihrem C-Atom in β-Stellung mit Azoester reagieren.

Für das zweite, bei der Anlagerung von Azo-dicarbonsäure-ester an das α-Methoxy-styrol entstehende Addukt (B) konnten wir die Konstitution XI festlegen. Es verdankt also offenbar einer primären Dien-Synthese (VI → X) mit anschließender indirekt-substituierender Addition (X → XI) seine Entstehung.



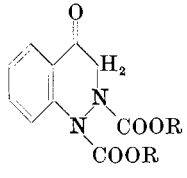
X



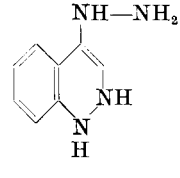
XI

Als Verbindung mit einem bifunktionellen C-Atom erleidet das Addukt XI glatt unter der Einwirkung von verdünnter Essigsäure Abspaltung von einem Molekül Hydrazo-dicarbonsäure-ester und Hydrolyse zum Keton XII, das sich durch Darstellung des Phenylhydrazons charakterisieren ließ.

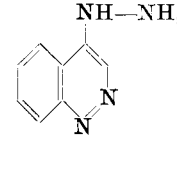
Beweisend für die Konstitution XI des Adduktes war seine Überführung in 4-Hydrazino-cinnolin (XIV) bei der Einwirkung von Hydrazin-hydrat. Dabei erfolgt die Abspaltung aller Carbomethoxygruppen und die anschließende Dehydrierung des zuerst sich bildenden N,N'-Dihydro-cinnolin-abkömmlings (XIII) durch Hydrazin-hydrat, das in Ammoniak übergeht.



XII



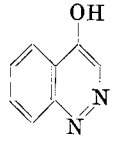
XIII



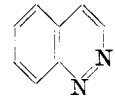
XIV

[6]) B. Olsen, Systematische Studien über die Einwirkung von Estern der Azodicarbonsäure auf Äther, Dissertation, Köln 1950.

Das so erhaltene 4-Hydrazino-cinnolin (XIV) erhielten K. Schofield und T. Swain[7]) über die Zwischenstufen des 4-Oxy- (XV) und 4-Chlor-cinnolins (XVI).



XV



XVII

Beide Präparate, das aus Methoxy-styrol und Azo-ester gewonnene und das aus 4-Chlor-cinnolin erhaltene erwiesen sich als identisch. Auch das Auftreten der Verbindung in zwei Formen, einer labilen leuchtend roten und einer stabilen gelben Form, die von Schofield und Swain beobachtet worden sind, können wir für unser Präparat bestätigen. Beim Erhitzen des 4-Hydrazino-cinnolins (XIV) mit Essigsäure-anhydrid geht es in eine Triacetyl-verbindung über, die Schofield und Swain für eine Diacetyl-verbindung hielten. Schließlich bleibt noch hervorzuheben, daß das 4-Hydrazino-cinnolin (XIV) mit Kupfer-II-salzen zum Cinnolin (XVII) abgebaut werden kann, ein Übergang, der dem Abbau des Phenyl-hydrazins zum Benzol entspricht.

Der Ausbau von Verbindungen der Cinnolin-reihe ist in jüngster Zeit sehr angeregt worden durch die Beobachtung, daß gewisse Vertreter als wirksame Therapeutica bei Malaria ausgezeichnet sind[8]).

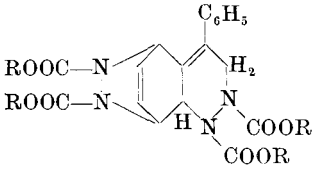
Der neue Weg zu ihrer Darstellung bedeutet gegenüber den bisher verwendeten Methoden für viele Fälle eine bedeutende Vereinfachung und ermöglicht die Bereitung von zahlreichen Varianten des Grundsystems.

II. α-Phenyl-styrol und Azo-dicarbonsäure-ester

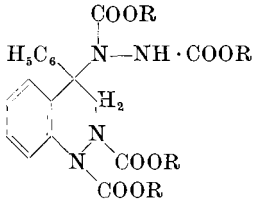
Die Addition von Azo-dicarbonsäure-(dimethyl)-ester an α-Phenyl-styrol ist schon vor langen Jahren[5]) beobachtet worden. Für das in sehr glatter Reaktion gebildete Addukt, das die Komponenten Kohlenwasserstoff und Ester im Mol-verhältnis 1:2 enthält, wurde seinerzeit eine Formel in Vorschlag gebracht, die einer experimentellen Begründung entbehrte und auf Grund unserer Kenntnis des Wesens von Additionen solcher Art heute sehr an Wahrscheinlichkeit verloren hat.

[7]) J. chem. Soc. [London] **1950**, 394.
[8]) J. R. Keneford u. J. C. E. Simpson, J. chem. Soc. [London] **1947**, 917.

Die Addition von Maleinsäure-anhydrid an α-Phenyl-styrol führt zu einem Addukt, dessen Konstitution (III) heute als gesichert angesehen werden darf. Sie läßt den Schluß zu, daß der Additionsakt zwei hintereinander geschaltete Dien-Synthesen vorstellt, die das



XVIII

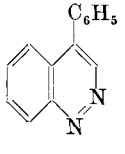


XIX

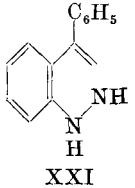
aromatische System eines der beiden Phenyl-kerne auflösen. In Analogie hierzu würde dem Azo-dicarbonsäure-ester-Addukt die Konstitution XVIII zukommen.

Schließlich muß a priori auch die Formel XIX in Betracht gezogen werden, die zum Ausdruck bringt, daß das Addukt das Ergebnis einer primären Dien-Synthese und einer nachfolgenden indirekt-substituierenden Addition vorstellt, deren treibende Kraft die Restitution des Benzol-systemes ist. Auch Vorgänge dieser Art sind bei den Additionen von Maleinsäure-anhydrid an Styrol-systeme bekannt geworden[9]).

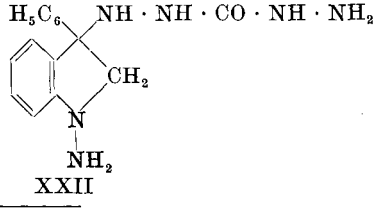
Unser Bemühen, zwischen diesen Möglichkeiten eine Entscheidung zu treffen, gründet sich zunächst auf Ergebnisse, die der Abbau mit Hydrazin-hydrat ergibt. Dabei werden drei Carboalkoxy-gruppen durch Verseifung und Decarboxylierung total eleminiert



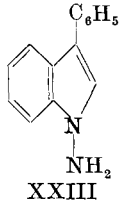
XX



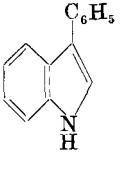
XXI



XXII



XXIII



XXIV

[9]) Siehe Anmerkung [4]).

und durch Wasserstoff ersetzt, während die vierte in ein Carbodihydrazid übergeführt wird. Von dem Abbauprodukt leitet sich eine Dibenzal- und eine Diacetyl-verbindung ab[10]).

Wir erteilen dem primären Abbauprodukt die Formel XXII und stützen uns dabei, was die Abwandlung der funktionellen Gruppen anbetrifft, auf Erfahrungen, die wir allgemein beim Abbau von acyclischen und cyclischen Addukten des Azo-dicarbonsäure-esters mit Hydrazin-hydrat gewonnen haben und die später in anderem Zusammenhange mitgeteilt werden sollen. Die Struktur des Ringsystems geht aus den nachfolgenden Beobachtungen hervor.

Unter energischeren Bedingungen — bei 180° im Einschlußrohr — wird auch die letzte Carboxyl-gruppe zugleich mit einem Molekül Hydrazin abgespalten. Die hierbei auftretende Verbindung $C_{14}H_{12}N_2$ zeigt jedoch nicht das Verhalten eines N,N'-Dihydro-4-phenyl-cinnolins (XXI). Vielmehr liefert sie bei der Acetylierung eine Mono-acetyl-verbindung und läßt sich bezeichnenderweise mit Benzaldehyd zu einer Mono-benzal-verbindung kondensieren. Bei der katalytischen Hydrierung wird Ammoniak abgespalten und man erhält das 3-Phenyl-indol (XXIV).

Dieses zunächst überraschende Resultat wird verständlich, wenn man es mit den Beobachtungen in Zusammenhang bringt, die P. W. Neber[11]) und seine Mitarbeiter bei der Reduktion des 4-Phenyl-cinnolins (XX) mit Zink in verdünnter Essigsäure gefunden haben. Sie erhielten dabei stets 3-Phenyl-indol (XXIV). Beim Arbeiten mit Zink in alkalischer Lösung läßt sich in dem 1,2-Dihydro-4-phenyl-cinnolin (XXI) ein Zwischenprodukt fassen, das mit Zink in saurem Medium umgelagert und zu 3-Phenyl-indol (XXIV) reduziert wird. Das als Zwischenprodukt vermutete N-Amino-3-phenyl-indol (XXIII) wurde auf diesem Wege ebensowenig gefunden wie durch katalytische Hydrierung von N-Nitroso-3-phenyl-indol. Ein nicht einheitliches Präparat (vom Schmp. 65° statt 104°) wurde mit Pt-dioxyd als Katalysator in Eisessig-lösung sogleich weiter reduziert zum 3-Phenyl-indol (XXIV).

Später haben C. M. Atkinson und J. C. E. Simpson[12]) die Erfahrungen von Neber und Mitarbeitern bestätigt und gefunden, daß 4-substituierte Cinnoline von Reduktionsmitteln leicht zu Ammoniak und Indol-derivaten abgebaut werden. Dabei zeigte es sich überdies, daß die Umlagerung des intermediär gebildeten 1,2-Dihydro-cinnolins (XXI) ebenso glatt in alkalischem Medium vor sich geht, wie nach den älteren Beobachtungen im sauren. In

[10]) Ha. Söll, Dissertation, Köln 1949.

[11]) P. W. Neber, G. Knöller, K. Herbst u. A. Trissler, Liebigs Ann. Chem. **471**, 113 (1929).

[12]) J. chem. Soc. [London] **1947**, 1649.

beiden Fällen kommt die Neigung des cyclischen Hydrazo-körpers zum Ausdruck, sich durch den Übergang in den Abkömmling des N-Amino-indols zu stabilisieren[13]).

Wenn man sich diese Erkenntnisse vergegenwärtigt, so wird man keine Bedenken tragen, den Abbau des Adduktes von zwei Mol Azo-dicarbonsäure-ester an α-Phenyl-styrol mit Hydrazin-hydrat zu dem unbekannten N-Amino-3-phenyl-indol im Sinne der Reaktionsfolge XIX → XXII → XXIII zu formulieren und in ihr einen Beweis für die Konstitution XIX des Adduktes zu sehen.

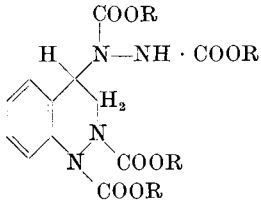
Mit voller Sicherheit gilt dies für die Verankerung des ersten cyclisch gebundenen Azo-dicarbonsäure-ester-Moleküls, für das zweite, das im Verlauf des Abbaues abgespalten wird, ist es durch die Isolierung von XXII höchst wahrscheinlich, soll aber noch durch weitere Beobachtungen gestützt werden. Auf alle Fälle möchten wir hier bereits zum Ausdruck bringen, daß gegen eine Entscheidung der Alternative XVIII oder XIX zugunsten von XIX nicht das Argument geltend gemacht werden kann, es bestünde hier keine Analogie zwischen der Addition der Azo-dicarbonsäure-ester und derjenigen des Maleinsäure-anhydrids, welch letztere in typischer Weise zu einem Addukt (III), entsprechend XVIII führt. Wir werden vielmehr an einem ausgedehnten Versuchsmaterial den Nachweis erbringen, daß die Abweichungen, die in bestimmten Grenzfällen von der Norm der Analogie in den Additionen von Maleinsäure-anhydrid und Azo-dicarbonsäure-ester auftreten, durchweg darin begründet sind, daß dieser die weitaus stärkere Fähigkeit besitzt, substituierend, d. h. unter Verschiebung von Wasserstoff, zu addieren. Diese Additionsformen treten daher beim Azo-dicarbonsäure-ester viel häufiger mit den „echten" Dien-Synthesen in Konkurrenz als es bei den Anlagerungen des Maleinsäure-anhydrides der Fall ist.

III. Styrol und Azo-dicarbonsäure-ester

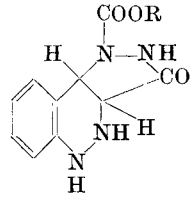
Auch die einfachsten Fälle dieser Art, die Anlagerung von zwei Molekülen Azo-dicarbonsäure-methyl- und äthyl-ester an Styrol sind schon seit langem bekannt[5]). Für die Addukte wurde damals die Formel XXV angenommen, die ihren gesättigten Charakter ausdrücken sollte. Beim Abbau mit wäßriger Kalilauge wurden zwei Carboxymethyl-gruppen durch Verseifung und Decarboxylierung

[13]) Abkömmlinge des N-Amino-indols sind unseres Wissens auf anderen Wegen noch nicht erhalten worden. Wir beabsichtigen, unsere oben mitgeteilten Beobachtungen präparativ auszubauen. — Auch für ein Studium der E. Fischerschen Indol-Synthese eröffnen die Fortschritte neue Perspektiven und sollen unter diesem Gesichtspunkt verfolgt werden.

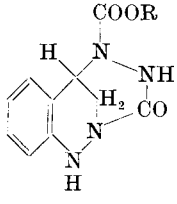
abgespalten, die dritte überhaupt nicht angegriffen, während schließlich die vierte zwar verseift, aber anschließend durch eine Wasserabspaltung stabilisiert wurde. Diese intramolekulare Wasserabspaltung wurde im Sinne des Überganges XXV → XXVI interpretiert:



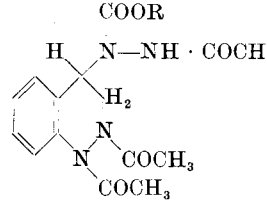
XXV



XXVI



XXVII



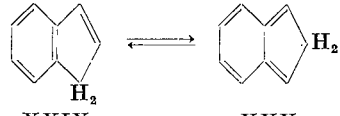
XXVIII

Wir haben damit angefangen, diesen seinerzeit gefundenen Abbau einem eingehenderen Studium zu unterwerfen. Dabei ist ein Fortschritt erzielt worden, der zeigt, daß dieses Schema modifiziert werden muß. Die Acetylierung des abgebauten Adduktes unter milden Bedingungen führt, wie wir jetzt fanden, zu einer Monoacetyl-verbindung, während sie unter energischeren Bedingungen — Kochen mit Acetanhydrid am Rückflußkühler — unter Abspaltung des Carboxyles in eine Tri-acetyl-verbindung übergeht. Es bedarf kaum einer näheren Begründung, daß dieses Verhalten mit einer Konstitution (XXVI) nicht in Einklang zu bringen ist, sondern eine Revision der älteren Formulierung verlangt. Sie ist in befriedigender Weise gegeben, wenn man die ältere Formulierung XXVI durch die Konstitution XXVII ersetzt. Der Tri-acetyl-verbindung käme dann die Struktur XXVIII zu.

Das modifizierte Schema soll lediglich die Beziehungen der funktionellen Gruppen zueinander den Beobachtungen anpassen. Es muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, ihre absolute Stellung am Ringsystem, ja dessen Richtigkeit und damit auch die Gültigkeit von Formel XXV für das Addukt zu erweisen.

IV. Inden[14]) (1,2-Dihydro-naphthalin)[15]) und Azo-dicarbonsäure-ester

Das Verhalten von Styrol-derivaten wie Inden und 1,2-Dihydronaphthalin gegen Azo-dicarbonsäure-ester war auf Grund von Analogien nicht vorauszusehen. Hier handelt es sich um typische Grenzfälle, die gleichsam eine Überlagerung von mehreren Strukturtypen vorstellen. In diesem Sinne läßt sich das Inden (XXIX) als Derivat des Cyclopentadiens, des Divinyl-methans, des Styrols und des Allyl-benzols auffassen. Jede dieser Grundformen zeigt gegenüber Philodienen im allgemeinen und gegenüber den Estern der Azodicarbonsäure im besonderen ihre eigene Reaktionsform der Dien-Synthese, der direkt oder indirekt substituierenden Addition oder eine Kombination von ihnen. Es kommt hinzu, daß das Inden, wie die Untersuchung des Adduktes mit Maleinsäure-anhydrid gezeigt hat, in einer tautomeren Form (XXX) zu addieren vermag.



XXIX XXX

Unter diesen Umständen erscheint es müßig, der experimentellen Erfahrung eine Erörterung dessen vorauszuschicken, was an Möglichkeiten zu erwarten ist.

Der Kohlenwasserstoff addiert schon bei Raumtemperatur langsam die Ester der Azo-dicarbonsäure unter Bildung eines Additionsproduktes, das eine Vereinigung der Komponenten im einfachen Mol-verhältnis vorstellt. Auch sie ist für den Äthyl-ester schon seit langem[5])*) bekannt. Für ihre Struktur wurde seinerzeit ohne experimentelle Argumente der Ausdruck XXXI angenommen. Es wird im folgenden der Nachweis geführt werden, daß damit unter den zahlreichen gegebenen Möglichkeiten die richtige getroffen war.

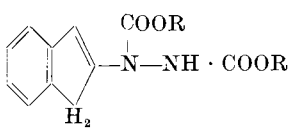
Das ungesättigte Addukt nimmt bei der katalytischen Hydrierung die für eine Doppelbindung berechnete Wasserstoff-menge auf und

[14]) Fr. Pascher, Dien-Synthese, substituierende Addition und Mischpolymerisation beim Inden-typus. Dissertation, Köln 1944.

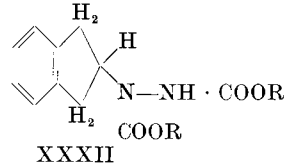
[15]) Ha. Söll, Die Azoester-Reaktion in der Reihe des Naphthalins und seiner Hydrierungsprodukte. Dissertation, Köln 1949.

*) Inzwischen wurde gefunden, daß neben dem Hauptprodukt (XXXI) in untergeordneter Menge ein zweites, isomeres Additionsprodukt von Inden an Azoester auftritt, das sich von der Normalform XXIX des Indens ableitet und den stickstoffhaltigen Substituenten in α-Stellung trägt (siehe Anm. [14])).

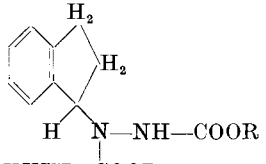
geht dabei in eine gesättigte Verbindung (XXXII) über, die verschieden ist von einem Addukt (XXXIII) des Azo-dicarbonsäureesters an Hydrinden, bei der der stickstoffhaltige Substituent in α-Stellung haftet:



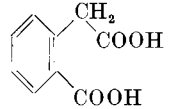
XXXI



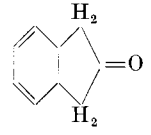
XXXII



XXXIII



XXXIV



XXXV

Die Oxydation der Verbindung XXXI mit Chromsäure liefert Homophthalsäure (XXXIV), und ihre Verseifung ergibt bei anschließender Hydrolyse β-Hydrindon (XXXV) und Hydrazin.

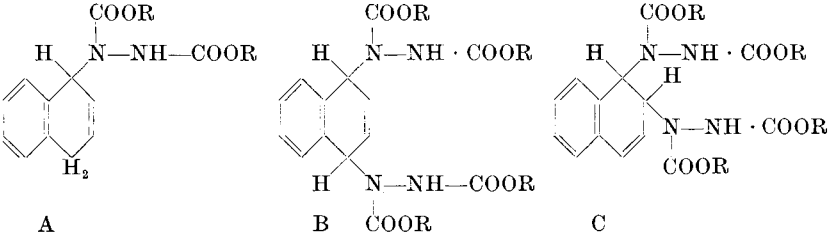
Diese Beobachtungen beweisen die Konstitution (XXXI) und legen die Schlußfolgerung nahe, daß das Inden wie bei der Addition des Maleinsäure-anhydrids so auch bei derjenigen des Azo-dicarbonsäure-esters in der tautomeren Form (XXX) addiert, dort nach dem Mechanismus einer Dien-Synthese, hier — gleich dem Fluoren, 1,4-Dihydrobenzol, 9,10-Dihydro-anthracen, Diphenyl-methan und anderen — durch direkt-substituierende Addition.

Daß hier ein Substitutionsprozeß der Dien-Synthese den Rang abläuft, entspricht ganz den Unterschieden im Verhalten von Azodicarbonsäure-ester und Maleinsäure-anhydrid, auf das wir oben bereits in anderem Zusammenhang hingewiesen und den wir in zahlreichen anderen Fällen wiedergefunden haben, die einer Darstellung in späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben soll.

Sie bilden auch den Schlüssel für das Verständnis der verwickelt erscheinenden Phänomene, die bei den Additionen von Azo-dicarbonsäure-ester an 1,2-Dihydro-naphthalin gefunden wurden. Dabei wurden drei Addukte isoliert, von denen eins (A) die Vereinigung von 1 Mol Ester mit 1 Mol Kohlenwasserstoff vorstellt, während die beiden anderen (B und C) 2 Mol Ester enthalten. Wir sehen hier davon ab, die Begründung des Additionsverlaufes und die Konstitutionsfrage im einzelnen zu behandeln. Hier sei allein das Ergebnis mitgeteilt.

Für die Aufnahme des ersten Ester-Moleküls durch Dien-Synthese sind die konstitutiven Voraussetzungen durch Blockierung des einen (beiden Ringen zugleich angehörenden) Additionszentrums wenig günstig. Nicht viel anders liegen die Bedingungen bei den denkbaren substituierenden Additionen; für eine direkte (unter Erhaltung der Lage der Doppelbindungen) liegt jeweils nur ein aktivierendes Moment in der Nachbarschaft der Doppelbindung oder des Benzolkernes vor. Eine indirekte, unter Wanderung der Doppelbindung verlaufende substituierende Addition muß die Konjugation von Benzolsystem und Doppelbindung auflösen.

Die Erfahrung zeigt, daß die zuletzt genannte Möglichkeit eintritt. Das Addukt (A) besitzt die Konstitution (XXXVI).



Bei der Addition des zweiten Moleküls Azo-dicarbonsäure-ester treten, wie leicht einzusehen, zwei Faktoren miteinander in Wettbewerb.

Die Tendenz zu einer Wiederherstellung der gestörten Konjugation von Doppelbindung und Benzol-system erfolgt durch eine indirekt-substituierende Addition („En-Synthese"), bei der das neu eintretende Ester-molekül die β-Stellung besetzt. Das Addukt C hat die Konstitution XXXVIII.

In Addukt A sind jedoch auch — im Vergleich zum Kohlenwasserstoff — die Voraussetzungen für eine direkt-substituierende Addition dadurch erheblich verbessert worden, daß die $H_2C\langle$ Gruppe flankiert ist sowohl von einer Doppelbindung als auch von einem Benzol-system und mithin über die beim Divinyl-methan-Typ beobachtete optimale Bereitschaft, substituiert zu werden, verfügt. Ihr ist die Bildung von Addukt B zu verdanken, das die Konstitution XXXVII besitzt.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für die Förderung dieser und der vorangehenden Untersuchung sehr zu Dank verpflichtet. Den Farbenfabriken Bayer und der Badischen Anilin- und Sodafabrik danken wir für die freundliche Überlassung von Chemikalien.

Beschreibung der Versuche

I. α-Methoxy-styrol und Azoester

Darstellung von α-Methoxy-styrol (VI)

a) *Acetimino-methyläther-hydrochlorid.* In ein Gemisch von 41 g Acetonitril, 32 g Methanol und 50 ccm Äther leitet man unter Rühren und Kühlung mit Eis einen kräftigen, sorgfältig getrockneten HCl-Strom ein. Wenn HCl-Nebel auftreten, bricht man das Einleiten ab. Die Flüssigkeit trennt sich dann in zwei Schichten, von denen die untere beim Anreiben langsam durchkristallisiert. Nach einigen Stunden zerkleinert man den festen Kristallkuchen, saugt das Lösungsmittel rasch ab und entfernt den anhaftenden Chlorwasserstoff durch 24-stünd. Trocknen im Vakuum-exsiccator über Natronkalk. Will man das Produkt nicht sogleich weiterverwenden, so empfiehlt sich die Aufbewahrung im nicht evakuierten Exsiccator über Schwefelsäure.

b) *Acetophenon-dimethylacetal.* 120 g Acetophenon (n_D^{20} 1,5341) im Gemisch mit 250 g abs. Methanol werden in einer 1-Liter Flasche, deren Schliffstopfen durch Drahtligatur gesichert wird, mit 200 g Acetimino-methyläther-hydrochlorid versetzt. Man stellt die Flasche einige Stunden unter gelegentlichem Umschütteln in kaltes Wasser, hält sie anschließend 2 Tage bei Raumtemperatur auf der Rollmaschine in Bewegung und überläßt sie dann sich selbst. Nach insgesamt 6 Tagen mischt man reichlich Äther zu, saugt vom ausgeschiedenen Ammonium-chlorid ab und wäscht die Lösung zweimal mit Wasser, dem einige Tropfen Ammoniaklösung zugesetzt sind. Nach dem Trocknen mit K-carbonat werden der Äther und das Methyl-acetat auf dem Wasserbad abgedampft und der Rückstand der Destillation i. V. unterworfen. Nach einem kleinen Vorlauf geht die Hauptmenge bei 79,5°/13 konstant über (n_D^{20} 1,4917). Die Ausbeute ist praktisch quantitativ. Doch enthält das Acetal schon nach einmaliger Destillation einige Proc. α-Methoxy-styrol.

c) *α-Methoxy-styrol* (VI). In einem Kolben, der mit kurzem aufsteigendem Luftkühler und daran anschließender Brücke versehen ist, wird das Acetophenon-dimethyl-acetal mit 1,5—2 Proc. seines Gewichtes an aktivem gepulvertem Al-oxyd erhitzt. Bei einer Temperatur von etwa 150—160° beginnt eine rasch verlaufende Methanol-abspaltung, die bei einem Einsatz von 250 g in etwa 2 Stunden beendet ist. Man läßt erkalten und filtriert den Kontakt ab. Das schwach gelblich gefärbte α-Methoxy-styrol wird der Destillation i. V. unterworfen (Sdp. 78°/12; n_D^{20} 1,5405). (v. Auwers[16]) n_D^{25} 1,5400); Ausbeute 96 Proc. d. Th.

Addition von Azo-dicarbonsäure-dimethylester an α-Methoxy-styrol

14 g α-Methoxy-styrol werden mit 9 g Azo-methylester in einem großen Reagenzglas gemischt. Der Ansatz wird durch Wasserkühlung auf Zimmertemperatur gehalten. Nach 12 Stunden ist die Addition beendet. Man verreibt mit 3—4 ccm Äther, worauf nach einiger Zeit die Kristallisation einsetzt, meist unter Bildung großer Kristallexemplare. Diese zerkleinert man, wobei die ganze Masse unter erheblicher Wärmetönung rasch durchkristallisiert (VII). Nach 12 Stunden saugt man die viskose Mutterlauge ab und wäscht mit Äther nach. Aus dem Filtrat kristallisiert nun ein zweites Addukt (XI) leicht aus. Die stark eingeengte Mutterlauge scheidet nach längerem Stehen weitere Anteile beider Kristallsorten gemeinsam ab.

[16]) Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 3520 (1911).

Das Addukt VII ist in Äther leicht löslich, während XI davon kaum gelöst wird. Darauf gründet sich die Trennung, indem man beide Kristallfraktionen mit diesem Lösungsmittel extrahiert. Die Ätherlösung wird eingeengt, worauf beim Abkühlen VII auskristallisiert.

Die Verbindung VII ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln außer Ligroin und Wasser leicht löslich. Zur Reinigung löst man sie in Äther und dampft den Äther zum Teil wieder ab. Beim Erkalten kristallisiert die Verbindung unter erheblicher Wärmeentwicklung wieder aus. Nach 5—6maliger Wiederholung dieser Operation ist sie analysenrein.

Nach den Analysenwerten handelt es sich um ein Addukt 1:1, das auf 5 Mol der Verbindung VII 2 Mol α-Methoxy-styrol enthält. Schmp. 99—100°.

$C_{13}H_{16}O_5N_2 \cdot {}^2/_5\, C_9H_{10}O$ (334) Ber. C 59,8 H 6,0 N 8,4
Gef. » 59,8, 59,8 » 6,1, 6,1 » 8,5, 8,4

Durch Destillation im Hochvakuum läßt sich das im Kristallgitter gebundene α-Methoxy-styrol entfernen. Das einfache Addukt destilliert als ein farbloses, sehr zähes Öl bei 156—160°/0,25. In der Kälte erstarrt das Öl zu einer glasigen Masse, die, mit verschiedenen Lösungsmitteln angerieben, keinerlei Neigung zur Kristallisation zeigt. Löst man das Destillat in wenig Äther und setzt erneut α-Methoxy-styrol zu, so bildet sich sogleich unter Wärmeentwicklung die Additionsverbindung zurück, die alsbald auskristallisiert.

Der Rückstand der Ätherextraktion des Roh-adduktes wird in wenig siedendem Aceton gelöst und nach evtl. notwendiger Filtration mit dem 4-fachen Volumen Wasser versetzt, wobei eine geringe Menge einer farblosen Substanz in Flocken abgeschieden wird. Diese werden abfiltriert. Aus dem Filtrat kristallisiert das Addukt XI langsam aus. Schmp. 167°.

$C_{17}H_{22}O_9N_4$ (426) Ber. C 47,9 H 5,2
Gef. » 47,9, 48,1 » 5,1 5,1

Die beiden Addukte entstehen etwa in gleicher Menge nebeneinander. Dies ändert sich nicht, wenn man die Komponenten in einem anderen Verhältnis aufeinander einwirken läßt.

Hydrolyse von VII zum Keton VIII

10 g des Adduktes VII (Destillat) werden mit 25 ccm 80-proc. Essigsäure $^1/_2$ Stunde zum Sieden erhitzt. Man läßt die Lösung langsam erkalten und destilliert dann das Lösungsmittel i. V. ab. Der Rückstand kristallisiert beim Verreiben mit Äther sofort durch. Nach wiederholtem Umkristallisieren durch Lösen in Aceton unter Zusatz der 4-fachen Menge Wasser schmilzt das Keton bei 109—111°. Im Gemisch mit dem Keton, das durch Ozonabbau des Adduktes IX entsteht[5]), [17]) zeigt die Verbindung keine Schmelzpunkts-depression.

Phenyl-hydrazon. Versetzt man die Lösung des Ketons in 50-proc. Essigsäure mit einem kleinen Überschuß Phenylhydrazin, so bildet sich alsbald beim Erwärmen der Lösung das Phenylhydrazon. Dieses schmilzt nach wiederholtem Umkristallisieren aus Alkohol bei 164°.

Im Gemisch mit dem Phenylhydrazon des Ketons aus dem Ozonabbau (s. o.) zeigt die Verbindung keine Schmelzpunkts-depression.

Abbau des Adduktes zum Keton XII

Übergießt man das Addukt XI mit einem Überschuß 2n-Salzsäure und erwärmt das Gemisch auf etwa 70°, so tritt in kurzer Zeit Hydrolyse ein, wobei das feste Addukt zu einem Öl zusammenschmilzt. Durch intensives Rühren sorgt man

[17]) K. Alder, F. Pascher u. A. Schmitz, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 27 (1943).

für gründliche Vermischung der Phasen und beläßt den Ansatz noch $^1/_2$ Stunde lang bei der angegebenen Temperatur. Nach dem Erkalten gießt man die wäßrige Phase von dem in Form eines Öles vorliegenden Keton ab. Dieses nimmt man in verd. Alkohol auf. Beim Zusatz von Phenyl-hydrazin-acetat bildet sich in kurzer Zeit das Phenyl-hydrazon, welches nach wiederholtem Umkristallisieren aus Alkohol bei 206° schmilzt.

$C_{18}H_{18}O_4N_4$ (354)	Ber.	C 61,0	H 5,1
	Gef.	» 60,9, 60,7	» 5,3, 5,3

Abbau des Adduktes XI zu 4-Hydrazino-cinnolin (XIV)

4,0 g des Adduktes XI werden mit 20 ccm Hydrazin-hydrat unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach einigen Minuten geht das Addukt unter Gelbfärbung in Lösung. Im Verlauf von etwa einer Stunde vertieft sich die Farbe allmählich und gleichzeitig entweicht Ammoniak. Nach einer weiteren Stunde läßt man die inzwischen hochrot gewordene Lösung abkühlen. Dabei scheidet sich alsbald das Cinnolyl-hydrazin (XIV) in prächtig ausgebildeten orangeroten Nadeln ab, die abgesaugt und mit Wasser und wenig Methanol gewaschen werden. Nach rigorosem Trocknen schmilzt die Verbindung bei 301° u. Zers. Ausbeute 55—60 Proc. d. Th.

Verlängert man die Reaktionsdauer auf insgesamt 3 Stunden, so kristallisiert das Cinnolyl-hydrazin beim Erkalten als orangerote Kristallmasse aus, deren Zersetzungspunkt meist zwischen 250 und 290° liegt. Die Ausbeute beträgt dann 70 Proc. d. Th.

Es ist nicht gelungen, die Substanz durch Umkristallisieren zu reinigen, ohne sie teilweise in die gelbe Form umzulagern.

Zur Umwandlung in die gelbe Form erhitzt man 2 g des roten Cinnolyl-hydrazins mit 50 ccm Äthanol 3 Stunden unter Rückfluß. Die Farbe geht dabei allmählich in Hellorange über. Nach dem Erkalten saugt man die gelben Kristalle ab, die nach wiederholtem Umkristallisieren aus Alkohol sattgelbe irisierende Blättchen bilden, die bei 229° (Zers.) schmelzen.

$C_8H_8N_4$ (160)	Ber.	C 60,0	H 5,0	N 35,0
	Gef.	» 59,9, 59,7	» 5,0, 5,0	» 34,8

Tri-acetylverbindung. Man erhitzt 0,5 g des gelben 4-Hydrazino-cinnolins (XIV) mit einem Überschuß von Acetanhydrid eine Stunde am Rückfluß. Beim Erkalten kristallisieren hellgelbe Nadeln aus. Nach wiederholtem Umlösen aus viel Alkohol schmelzen die nun farblosen, verfilzten Nadeln bei 208° (Zers.).

$C_{14}H_{14}O_3N_4$ (286)	Ber.	C 58,7	H 4,9	N 19,6
	Gef.	» 58,7, 59,0	» 4,9, 4,8	» 19,3

Benzal-verbindung des gelben Cinnolyl-hydrazins. 0,5 g Cinnolyl-hydrazin (XIV) werden in 50-proc. Essigsäure gelöst und mit einem kleinen Überschuß Benzaldehyd versetzt. Die Lösung wird einige Minuten auf 90° erwärmt. Sodann setzt man verd. Salzsäure zu. Dabei beginnt sofort eine reichliche Kristallisation. Nach völligem Erkalten saugt man die leuchtend gelbe salzsaure Benzal-verbindung ab und kristallisiert sie aus viel Eisessig um. Schmp. 307° (Zers.)

$C_{15}H_{13}N_4Cl$ (284)	Ber.	C 63,2	H 4,6	N 19,7
	Gef.	» 62,9, 62,8	» 4,6, 4,8	» 19,7

Die Verbindung ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln schwer löslich.

Benzal-verbindung des roten Cinnolyl-hydrazins. In der gleichen Weise, wie es für die gelbe Benzal-verbindung beschrieben wurde, verfährt man mit dem roten

Cinnolyl-hydrazin. Beim Zusatz von 2n-Salzsäure fällt die salzsaure Benzalverbindung in leuchtend-roter mikrokristalliner Form aus. Die Verbindung, die ebenfalls äußerst schwer löslich ist, wird aus viel siedendem Eisessig umkristallisiert. Schmp. 307° (Zers.)

Durch einstündiges Kochen mit Äthanol oder Butanol am Rückfluß geht die Farbe in ein etwas stumpferes Rot über. Der Schmp. ändert sich dadurch nicht.

Im Gemisch mit der gelben Benzal-verbindung erleidet die Verbindung keine Schmelzpunkts-depression. Die Frage nach ihrer Identität mit der gelben Benzalverbindung ist noch Gegenstand der Untersuchung.

II. α-Phenyl-styrol und Azoester

Die Addition von Azo-dicarbonsäure-dimethylester an asymm. Diphenyläthylen ist bereits von O. Diels und K. Alder[5]) beschrieben. Für größere Ansätze ist dabei zu bemerken, daß die Reaktion sehr leicht heftige Formen annimmt und unkontrollierbar wird. Es empfiehlt sich daher, bei Ansätzen mit mehr als 5 g Azoester die Reaktion im Wasserbad bei 70° langsamer ablaufen zu lassen.

10,0 g des Kohlenwasserstoffs werden mit 15,0 g Azodicarbonsäure-diäthylester in einem großen Reagenzglas gemischt und im Wasserbad auf 70—80° erwärmt. Nach 5 Stunden ist die Addition beendet und das Reaktionsprodukt bildet ein hochviskoses blaßgelbes Öl, das beim Erkalten fest wird. Man zerschlägt das Reagenzglas und zerkleinert die harzartige Masse, die anschließend in siedendem Alkohol gelöst wird. Beim Abkühlen der Lösung kristallisiert das Addukt direkt rein aus. Schmp. 175°.

Für den im folgenden beschriebenen Abbau wurde stets dieses Addukt vom Schmp. 175° verwandt, da es bequemer zugänglich und besser zu reinigen ist, als das entsprechende Methylester-Addukt.

Partieller Abbau des Adduktes XIX mit Hydrazin-hydrat[18])

7 g Addukt werden mit 35 ccm Hydrazin-hydrat 7 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach 3 Stunden ist das Ausgangsmaterial in Lösung gegangen. — Läßt man das Reaktionsgemisch einige Tage bei Raumtemperatur stehen, so scheidet sich ein von Kristallen durchsetztes gelbes, sehr zähflüssiges Öl ab. Es wird von der Mutterlauge abgetrennt und mit wenig Methanol verrieben, wobei es vollständig durchkristallisiert. Die Verbindung (XXII) schmilzt nach dem Umlösen aus Äthanol bei 164°. Ausbeute 1,5 g.

$C_{15}H_{18}ON_6$ (298)	Ber.	C 60,3	H 6,0
	Gef.	» 59,9	» 5,9

Dibenzal-verbindung. Wird die Verbindung XXII in 50-proc. Essigsäure gelöst und mit einer Lösung von Benzaldehyd im gleichen Lösungsmittel versetzt, so scheidet sich ein hochviskoses Öl ab, das man auf Ton abpressen kann. Beim Verreiben mit Acetonitril kristallisiert das Öl vollständig durch. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Acetonitril schmilzt die reine Substanz scharf bei 171°. Die Dibenzal-verbindung bildet rein weiße Nadeln, die sternförmig zusammengewachsen sind.

$C_{29}H_{26}ON_6$ (474)	Ber.	C 73,4	H 5,5
	Gef.	» 73,4, 73,5	» 5,6, 5,6

Diacetyl-verbindung. Übergießt man die Verbindung XXII mit Acetanhydrid, so löst sich die Substanz augenblicklich auf. Nach eintägigem Stehen bei Raumtemperatur wird das überschüssige Anhydrid abdestilliert und das zurückbleibende Öl mit Äther verrieben. Die dabei anfallenden Kristalle saugt man

[18]) Dissertation Ha. Söll, Köln 1949.

rasch ab, preßt sie auf Ton und befreit sie i. V. von anhaftendem Acetanhydrid. — Die rohe Diacetyl-verbindung, die in Essigester leicht löslich ist, wird aus einem Gemisch von Essigester und Ligroin umkristallisiert, die gereinigte Verbindung zweckmäßig aus Essigester-Methanol. Die Substanz zersetzt sich bei 153° ohne zu schmelzen.

$C_{19}H_{22}O_3N_6$ (382)	Ber.	C 59,6	H 5,8
	Gef.	» 59,5, 59,5	» 6,3, 6,3

Die Verbindung konnte nur annähernd rein erhalten werden.

Abbau des Adduktes zu 1-Amino-3-phenyl-indol (XXIII)

10 g des Adduktes vom Schmp. 175° werden zusammen mit 50 ccm Hydrazinhydrat im Rohr 7 Stunden auf 180° erhitzt. Nach dem Abkühlen besteht der Rohrinhalt aus der gelben Hydrazin-hydrat-Mutterlauge, die von farblosen dünnen Kristallnadeln und von einem erstarrten Öl durchsetzt ist. Die festen Bestandteile werden abgesaugt. Diese bestehen aus dem Reaktionsprodukt (XXIII), das in ausgezeichneter Ausbeute entsteht. Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Methanol unter Zusatz von etwas Wasser erhält man das 1-Amino-3-phenyl-indol in Form von farblosen, weichen, verfilzten Nadeln. Schmp. 104°.

$C_{14}H_{12}N_2$ (208)	Ber.	C 80,8	H 5,8
	Gef.	» 80,6	» 5,9

Die Verbindung ist autoxydabel und färbt sich an der Luft schon nach kurzer Zeit gelb.

Aus der Mutterlauge kristallisiert leicht, besonders reichlich beim Abkühlen in Eis, Carbo-dihydrazid vom Schmp. 156°. Weitere Anteile dieser Verbindung werden beim Abdestillieren des Hydrazinhydrats i. V. erhalten.

Acetyl-verbindung. 1 g des Abbauproduktes (XXIII) wird mit einem kleinen Überschuß Acetanhydrid übergossen, wobei die Verbindung in Lösung geht. Der Ansatz erwärmt sich alsbald und nach kurzer Zeit beginnt eine reichliche Kristallisation. Nach einigen Stunden destilliert man den Überschuß des Acetylierungsmittels i. V. ab und kristallisiert den Rückstand zweimal aus Methanol um. Schmp. 179—180°.

$C_{16}H_{14}ON_2$ (250)	Ber.	C 76,8	H 5,6	N 11,2
	Gef.	» 76,8, 76,9	» 5,8, 5,8	» 10,9, 10,8

Benzal-verbindung. 2,0 g des N-Amino-3-phenyl-indols (XXIII) werden in siedendem Methanol gelöst; dazu fügt man eine Auflösung von Benzaldehyd in 70-proc. Essigsäure. Die Benzal-verbindung scheidet sich zunächst als Öl ab, das nach wenigen Augenblicken kristallisiert. Sie ist in Essigester sehr leicht, ziemlich schwer in Alkohol löslich. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Äthanol schmilzt die reine Verbindung bei 108°.

$C_{21}H_{16}N_2$ (296)	Ber.	C 85,1	H 5,4	N 9,5
	Gef.	» 85,2, 85,5	» 5,7, 5,7	» 9,4

Hydrierung zu 3-Phenyl-indol (XXIV). 2,0 g von XXIII werden in 80 ccm Äthanol gelöst und mit Raney-Ni unter Wasserstoff geschüttelt. Die Hydrierung verläuft mäßig rasch. Es werden in etwa 6 Stunden 230 ccm Wasserstoff aufgenommen. Die Lösung, die kräftig nach Ammoniak riecht, wird filtriert und der Alkohol abdestilliert. Der Rückstand, der sehr leicht kristallisiert, schmilzt nach einmaligem Umlösen aus Ligroin bei 88°. Im Gemisch mit 3-Phenyl-indol[19]) tritt keine Depression ein.

[19]) E. Fischer u. Th. Schmidt, Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 1811 (1888).

III. Styrol und Azoester

10 g Styrol und 20 g Azo-dicarbonsäure-dimethylester werden mit 10 ccm Äther verdünnt. Durch Kühlung hält man den Ansatz auf 20°. Über Nacht ist die Addition beendet und das Addukt (XXV) auskristallisiert. Die Reinigung erfolgt nach den Angaben der früheren Mitteilung[5]). Schmp. 178°.

Das Addukt aus Styrol und Azo-dicarbonsäure-diäthylester wird in Anlehnung an die obige Vorschrift gewonnen:

Ein Gemisch von 5 g Styrol und 11 g Azo-dicarbonsäure-äthylester erwärmt sich nach kurzer Zeit schwach. Über Nacht ist die Addition beendet. Die glasige Reaktionsmasse wird mit Essigester angerieben, worauf das Addukt langsam durchkristallisiert. Zur Reinigung wird die Verbindung mehrmals aus Essigester unter Zusatz von Ligroin umkristallisiert. Schmp. 131—132°.

$C_{20}H_{28}O_8N_4$ (453)	Ber. C 53,1	H 6,2	N 12,4
	Gef. » 53,1, 53,2	» 6,2, 6,4	» 12,4, 12,3

Verseifung[5]). 4 g des Dimethylesters XXV werden auf einmal in eine Lösung von 4 g KOH in 8 ccm Wasser bei etwa 80° eingetragen. Unter Rühren erhitzt man auf dem siedenden Wasserbad, wobei das Addukt in Lösung geht. Nach wenigen Minuten beginnt die Abscheidung des K-salzes. Man läßt erkalten und verdünnt mit 2 ccm Wasser. Nach dem Absaugen des Salzes löst man es in Wasser und säuert mit 50-proc. Essigsäure in der Kälte an. Der tricyclische Stoff (XXVII) scheidet sich sofort ab und schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bei 197°.

$C_{11}H_{12}O_3N_4$ (248)	Ber. C 53,2	H 4,9	N 22,6
	Gef. » 53,4, 53,6	» 4,9, 4,9	» 22,6, 22,7

Acetylierung. a) Übergießt man 1 g des tricyclischen Stoffes (XXVII) mit 10 ccm Essigsäure-anhydrid, so geht die Verbindung zum Teil in Lösung. Man schüttelt den Ansatz 4 Stunden bei Raumtemperatur in einer verschlossenen Flasche. Nach dieser Zeit hat sich eine reichliche Kristallmenge abgeschieden. Sie wird abgesaugt und mit Alkohol gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Acetonitril hat sie den Schmp. 162°.

$C_{13}H_{14}O_4N_4$ (290)	Ber. C 53,8	H 4,9	
	Gef. » 53,4, 53,3	» 5,0, 5,0	

b) Erhitzt man 1 g des tricyclischen Stoffes (XXVII), Schmp. 197°, mit 15 ccm Acetanhydrid 2 Stunden am Rückflußkühler, so kristallisiert nach dem Erkalten nichts aus. Das überschüssige Anhydrid wird i. V. abdestilliert und der Rückstand, der sofort kristallisiert, aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 208°.

$C_{16}H_{20}O_5N_4$ (348)	Ber. C 55,2	H 5,8	
	Gef. » 55,2, 55,3	» 5,8, 5,9	

Es handelt sich also um eine *Tri*-acetyl-verbindung (XXVIII).

Die experimentellen Unterlagen der in Abs. IV beschriebenen Ergebnisse werden in anderem Zusammenhange mitgeteilt.

Synthese einiger Äthylamine und Alanine der Pyrazol- und 1,2,3-Triazol-Reihe

Von *Rudolf Hüttel, Trudl Schneiderhan**), *Hermann Hertwig***), *Annemarie Leuchs****), *Vivian Reincke* und *Johannes Miller*

(Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München)

(Eingelaufen am 21. Oktober 1953)

Im Anschluß an die Synthese einiger Aldehyde der Pyrazol- und 1,2,3-Triazol-Reihe[1]) begannen wir vor 11 Jahren mit einem umfangreichen Versuchsprogramm zur Darstellung von Histamin- und Histidin-analogen des Pyrazols und 1,2,3-Triazols, deren pharmakologische Untersuchung — besonders im Hinblick auf eine Antihistaminwirkung — interessant erschien. Wir haben hergestellt, bzw. begonnen herzustellen:

β-(Pyrazolyl-3)alanin	I
β-(3-Methylpyrazolyl-5)alanin	II
β-(1,2,3-Triazolyl-4)alanin	III
β-(1-Methyl-1,2,3-triazolyl-4)alanin	IV
β-(1-Phenyl-1,2,3-triazolyl-4)alanin	V
β-(Pyrazolyl-3)äthylamin	VI
β-(3-Methylpyrazolyl-5)äthylamin	VII
β-(1,2,3-Triazolyl-4)äthylamin	VIII
β-(1-Methyl-1,2,3-triazolyl-4)äthylamin	IX
β-(1-Phenyl-1,2,3-triazolyl-4)äthylamin	X

Durch Kriegs- und Nachkriegsereignisse wurde die Arbeit eine Reihe von Jahren unterbrochen. Inzwischen sind — hervorgerufen durch das große Interesse, das dem Gebiet der Antihistaminica im letzten Jahrzehnt entgegengebracht worden ist — mehrere der von uns durchgeführten oder geplanten Synthesen bereits veröffentlicht worden. So hat R. G. Jones[2]) die Verbindungen I und VI hergestellt. J. C. Sheehan und C. A. Robinson haben III und VIII[3]) sowie auch X[4]) gewonnen. Wir beschränken uns daher darauf, die noch

*) Dissertation München 1945.
**) Diplomarbeit München 1945.
***) Diplomarbeit München 1950.
[1]) R. Hüttel, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1680 (1941).
[2]) J. Amer. chem. Soc. **71**, 3994 (1949).
[3]) J. Amer. chem. Soc. **71**, 1436 (1949).
[4]) J. Amer. chem. Soc. **73**, 1207 (1951).

nicht bekannt gewordenen Verbindungen der Reihe I bis X zu beschreiben. Soweit unsere Darstellungsmethoden bereits bekannter Substanzen von denen der genannten Autoren wesentlich abweichen, haben wir kurz darauf Bezug genommen.

β-(1-Phenyl-1,2,3-triazolyl-4)alanin (V) und -äthylamin (X)

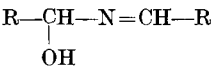
In der später als richtig erwiesenen Annahme, daß die Darstellung und Isolierung derjenigen Substanzen am leichtesten gelingen müsse, bei der die NH-Gruppe des Heteroringes durch einen stark lipophilen, reaktionsträgen Substituenten verschlossen ist, begannen wir unsere Versuche mit dem 1-Phenyl-1,2,3-triazolaldehyd-(4). Durch Kondensation mit Hippursäure und reduktiver Verseifung des erhaltenen Azlactons nach J. Lamb und W. Robson[5]) kamen wir ohne besondere Schwierigkeiten zu V. Auch die alkalische Aufspaltung des Azlactons und die katalytische Hydrierung des gebildeten Acrylsäure-Derivates führte zum gleichen Ziel.

Zu X gelangten wir auf einem Wege, der von dem von Sheehan und Robinson[4]) eingeschlagenen grundsätzlich verschieden ist und daher kurz beschrieben sei. Den 1-Phenyl-1,2,3-triazolaldehyd-(4) wollten wir mit Nitromethan zu β-(1-Phenyl-triazolyl-4)nitroäthylen (XIV) kondensieren. Da sich hierbei stark alkalische Mittel wegen der großen Neigung dieser Klasse heterocyclischer Aldehyde zur Cannizzaroschen Reaktion[6]) verbieten, verwendeten wir zunächst als mild wirkendes Kondensationsmittel nach einem Vorschlag von M. G. S. Rao, C. Srikantia und M. S. Jyengar[7]) Ammoniumacetat und Eisessig in abs. Alkohol. Wir erhielten aber hierbei nicht die erwartete Nitroäthylen-verbindung XIV, sondern eine sehr wärme- und säureempfindliche Substanz $C_{19}H_{16}N_8O_2$, deren Konstitution sich auf Grund des Studiums der Reaktion von Phenyltriazolaldehyd mit Ammoniumacetat in Eisessig ohne Nitromethan ergab. Es entstand dabei eine Verbindung $C_{18}H_{15}N_7O$, der — da sie mit wäßrigen Säuren leicht in Phenyltriazolaldehyd und Ammoniak gespalten wird — die Konstitution XI zukommen muß und die über eine Aldehydammoniak-verbindung entstanden ist. Der Verbindung $C_{19}H_{16}N_8O_2$, die in Gegenwart von Nitromethan erhalten wird, kommt dann die Formel XII zu. Dies geht daraus hervor, daß auch XI mit Nitromethan ohne Kondensationsmittel in die gleiche Substanz $C_{19}H_{16}N_8O_2$ übergeführt werden kann.

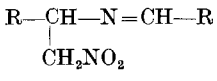
Läßt man Piperidin auf Phenyltriazolaldehyd einwirken, so erhält man eine gut kristallisierende Bis-piperidin-Verbindung (XIII), die

[5]) Biochem. J. **25**, 1231 (1931).
[6]) R. Hüttel u. A. Gebhardt, Liebigs Ann. Chem. **558**, 34 (1948).
[7]) Helv. chim. Acta **12**, 581 (1929).

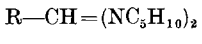
mit Säuren ebenfalls wieder in die Komponenten zerlegt wird. Verbindungen dieses Typs sind nach Knoevenagel und anderen Autoren als die normalen Zwischenprodukte der basenkatalysierten Reaktion von Aldehyden mit Methylenverbindungen anzusehen.



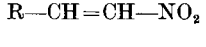
XI



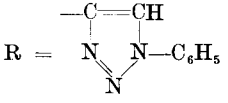
XII



XIII



XIV



Folgerichtig entsteht deshalb beim Umsatz von Phenyltriazolaldehyd mit Nitromethan in Gegenwart von Piperidinacetat nach F. G. Fischer und A. Marschall[8]) in der Tat das gewünschte Nitroäthylen XIV in 90-proc. Ausbeute, genau wie auch XIII mit Nitromethan in Eisessig XIV ergibt. Es ist dies aber nicht das stabile Endprodukt der Reaktion, da es sich bei längerer Reaktionsdauer, geringem Wasserzusatz oder beim Erhitzen in eine amorphe, bräunlich gefärbte Masse verwandelt. Auf ähnliche Beobachtungen geht vielleicht die Angabe von E. Knoevenagel und L. Walter[9]) zurück, daß Piperidin als Katalysator der Nitromethan-Kondensation weniger geeignet sei, da es vornehmlich zu harzigen polymeren Produkten führe.

Die Überführung von XIV in X gelang uns am besten nach der von B. Reichert und W. Koch[10]) angegebenen Methode. Zuerst wurde mit Palladium-Tierkohle in heißem Pyridin das gesättigte Oxim $R—CH_2—CH=NOH$ (XV) gewonnen, das dann mit Platinoxyd in alkoholischer Lösung bei Anwesenheit von Oxalsäure zum Amin X weiterreduziert wurde. Das erhaltene Oxalat wurde abschließend in das leicht lösliche Chlorhydrat von X übergeführt.

β-(3-Methylpyrazolyl-5)- und β-(1-Methyl-1,2,3-triazolyl-4)-alanin (II und IV)

Wie erwartet, gelingt die Kondensation der anderen Pyrazol- und Triazol-aldehyde, vor allem der mit freier NH-Gruppe im Heteroring, nur dann mit guter Ausbeute, wenn unter besonders milden Bedingungen gearbeitet wird. Die Reaktionstemperatur soll 80°

[8]) Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 2825 (1931); **70**, 370 (1937).
[9]) Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 4502 (1902).
[10]) Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **273**, 265 (1935).

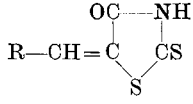
nicht überschreiten. Die Umsetzung verläuft selbst dann noch sehr rasch und ist nach wenigen Minuten beendet. Längeres Erhitzen als notwendig ist unbedingt zu vermeiden. Wegen der Schwerlöslichkeit der Reaktionspartner haben wir den Einfluß verschiedener Lösungsvermittler untersucht und festgestellt, daß Dioxan die besten Ausbeuten liefert. Wie man inzwischen gefunden hat, wirkt sich ein Zusatz von Dioxan auch bei anderen Kondensationen, die mit Natriumacetat in Essigsäureanhydrid durchgeführt werden, günstig aus[11]).

Die reduktive Spaltung der Azlactone haben wir in allen Fällen mit Jodwasserstoff-Phosphor vorgenommen. Wir haben so außer II und IV auch I und III hergestellt, doch sind die letzten beiden Substanzen inzwischen bereits beschrieben worden. Unser I, das auf einem ganz anderen Weg gewonnen wurde als von R. G. Jones[2]), weist einen um 7—9° höheren Zersetzungspunkt auf als von diesem Autor beschrieben; wir haben aber keinen Anlaß an der Identität der beiden Stoffe zu zweifeln.

β-(Pyrazolyl-3)-, β-(3-Methylpyrazolyl-5)-, β-(1,2,3-Triazolyl-4)- und β-(1-Methyl-1,2,3-triazolyl-4)-äthylamin (VI bis IX)

Die Äthylaminderivate VI bis IX auf dem gleichen Wege zu erhalten, wie wir ihn bei X beschritten hatten, ist uns nicht gelungen. Wir erhielten zwar jeweils die Nitroäthylen-Derivate aus den Aldehyden und Nitromethan, doch gelang uns die Hydrierung zu den Oximen nicht trotz vielfacher Variation der Bedingungen. Es resultierten nur farblose bis schwach gefärbte, amorphe, hochschmelzende Pulver und wir müssen daher annehmen, daß die schon von anderen Autoren[12]) beobachtete Dimerisation der ω-Nitrostyrole bei der Hydrierung in unserem Fall bis zur Polymerisation fortschreitet.

In diesem Stadium der Arbeit erhielten wir Kenntnis von der Veröffentlichung von Sheehan und Robinson[3]), in der die erfolgreiche Anwendung der Rhodanin-Methode zur Lösung unseres Problems mitgeteilt wurde. Dieses Verfahren geht zurück auf Ch. Gränacher[13]) und wurde zuerst von P. L. Julian und B. M. Sturgis[14]) zur Synthese von cyclisch substituierten Äthylaminen herangezogen. Es beruht darauf, daß die durch Kondensation einer Oxoverbindung mit Rhodanin erhältliche Verbindung mit Alkali zur



[11]) G. Thielcke u. E. Becker, J. org. Chemistry **15**, 1241 (1950).
[12]) A. Sonn u. A. Schellenberg, Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 1513 (1917); E. P. Kohler u. N. L. Drake, J. Amer. chem. Soc. **45**, 1281 (1923).
[13]) Helv. chim. Acta **5**, 610 (1922).
[14]) J. Amer. chem. Soc. **57**, 1126 (1935).

Thioketosäure R—CH_2—CS—COOH hydrolysiert, diese mit Hydroxylamin in die Oximinosäure R—CH_2—C(=NOH)—COOH umgewandelt wird, woraus man durch Abspaltung von CO_2 und H_2O mittels Essigsäureanhydrid das entsprechende substituierte Acetonitril erhält. Dieses kann dann zum gewünschten Äthylamin hydriert werden.

Wir synthetisierten auf diese Weise die Verbindungen VI, VII und IX, von denen VI von R. G. Jones[2]) inzwischen auf einem anderen Wege hergestellt worden ist.

Über die physiologische Wirksamkeit der beschriebenen Substanzen ist bisher wenig bekannt geworden. VI stimuliert die Magensaftsekretion[15]) ohne die übrigen typischen Histaminwirkungen zu besitzen[16]). I hat keine hemmende Wirkung auf verschiedene Mikroorganismen[2]), X scheint eine gewisse Wirkung als Antagonist von Histamin und Acetylcholin aufzuweisen[4]). Über die physiologische Untersuchung der durch uns neu hinzugekommenen Substanzen dieser Reihe wird an anderer Stelle berichtet werden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für einen Sachkredit, der Badischen Anilin- und Soda-Fabrik AG. (Herrn Prof. Dr. Reppe) sowie der Dr. F. Raschig GmbH. (Herrn Dr. Raschig) für die Überlassung von Ausgangsmaterialien.

Beschreibung der Versuche

β-(1-Phenyl-1,2,3-triazolyl-4) alanin (V)

2 g 1-Phenyl-1,2,3-triazolaldehyd-(4) werden mit 2,5 g Hippursäure, 1 g entwässertem Natriumacetat und 4 g Essigsäureanhydrid zu einem homogenen Brei verrieben und unter Feuchtigkeitsausschluß 40 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Die Masse färbt sich gelb und verflüssigt sich innerhalb 10—15 Min. Beim Erkalten erstarrt das Reaktionsgemisch zu einem gelben Kristallbrei. Er wird abgesaugt und mit 200 ccm warmem Wasser digeriert. 2,8 g, 75% d. Th. Umkristallisieren aus Essigester liefert das reine, bei 190° schmelzende *2'-Phenyl-4'-(1-phenyl-1,2,3-triazolyl-4)methylen-oxazolon-(5')* in feinen gelben Nädelchen. Es ist leicht löslich in Alkohol, Chloroform und Aceton, dagegen in Benzol oder Essigester nur in der Hitze.

$C_{18}H_{12}O_2N_4$ (316,1)	Ber.	C 68,33	H 3,82	N 17,72
	Gef.	» 68,66	» 3,80	» 17,49

3 g Azlacton und 2 g roter Phosphor in 15 ccm Essigsäureanhydrid werden langsam mit 15 ccm Jodwasserstoffsäure (d = 1,5) vermischt und dann 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Absaugen des Phosphors wird i. V. stark eingeengt, dann mit Wasser versetzt und nochmals eingeengt. Die Benzoesäure wird durch dreimaliges Ausschütteln mit Äther entfernt. In der wäßrigen Lösung entsteht nach dem Neutralisieren mit Ammoniak (evtl. nach Einengen) eine flockige, farblose Fällung. Rohausbeute 64% d. Th. Durch Lösen in wenig konz.

[15]) C. Dosière u. M. Grossman, Science (New York) **113**, 651 (1951).
[16]) H. M. Lee u. R. G. Jones, J. Pharmacol. exp. Therapeut. **95**, 71 (1949).

Ammoniak, Abtreiben der Hauptmenge der überschüssigen Base in der Wärme und Neutralisieren mit heißer Salzsäure wird die reine Aminosäure V erhalten. Schmp. 277° (Zers.).

$C_{11}H_{12}O_2N_4$ (232,1)	Ber.	C 56,85	H 5,21	N 24,14
	Gef.	» 56,51	» 4,90	» 24,14

Durch Aufspalten des Azlactons mit verd. Natronlauge (50 Min. auf dem sied. Wasserbad) wird α-*Benzoylamino*-β-*(1-phenyl-1,2,3-triazolyl-4)acrylsäure* in farblosen seidigen Nädelchen vom Schmp. 202—204° erhalten, 70% d. Th.

$C_{18}H_{14}O_3N_4$ (334,1)	Ber.	C 64,64	H 4,22
	Gef.	» 64,60	» 4,16

Die Reduktion dieser Verbindung mit Jodwasserstoffsäure liefert V in 90-proc. Ausbeute.

Die katalytische Hydrierung des Acrylsäurederivates mit PtO_2 in abs. Alkohol oder mit Pd-Mohr in Eisessig führt zu α-*Benzoyl-amino*-β-*(1-phenyl-1,2,3-triazolyl-4)propionsäure* vom Schmp. 192,5°(Zers.).

$C_{18}H_{16}O_3N_4$ (326,2)	Ber.	C 64,26	H 4,80	N 11,37
	Gef.	» 64,35	» 5,00	» 11,67

Hieraus wird mit sied. 20-proc. Salzsäure ebenfalls die Aminosäure V erhalten.

β-*(1-Phenyl-1,2,3-triazolyl-4)äthylamin* (X)

8,7 g Phenyltriazolaldehyd werden in 100 ccm abs. Alkohol mit 4 ccm Nitromethan, 2 ccm Eisessig und 2 ccm Piperidin versetzt, worauf sich bald ein hellgelber, kristalliner Niederschlag abzuscheiden beginnt. Man läßt über Nacht stehen und saugt dann das vollständig erstarrte Reaktionsgemisch ab. Nach Umkristallisieren aus Aceton Schmp. 198—199° (Zers.). Blaßgelbe, glitzernde Prismen, 87% d. Th. Unlöslich in Wasser oder Äther, schwer löslich in Alkohol oder Methanol. β-*(1-Phenyl-1,2,3-triazolyl-4)nitroäthylen* (XIV).

$C_{10}H_8O_2N_4$ (216,1)	Ber.	C 55,53	H 3,73
	Gef.	» 55,87	» 3,62

2 g XIV werden in 30 ccm warmem Pyridin gelöst und in Gegenwart von Pd-Tierkohle bei 50—70° hydriert. Nach 2 Stunden sind 2 Mol H_2 aufgenommen. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung i. V. auf die Hälfte des Volumens eingeengt und dann mit 2n-Schwefelsäure bis zur sauren Reaktion versetzt. Die ausfallende Substanz kristallisiert nach einigem Stehen durch. Umkristallisieren aus wenig Alkohol liefert das β-*(1-Phenyl-1,2,3-triazolyl-4)acetaldoxim* (XV) in farblosen, glänzenden Blättchen vom Schmp. 143°. 85% d. Th. Leicht löslich in warmer 2n-NaOH.

$C_{10}H_{10}ON_4$ (202,2)	Ber.	C 59,40	H 4,98
	Gef.	» 60,03	» 4,89

0,6 g XV werden unter Zusatz von 0,4 g durch Vakuumsublimation entwässerter Oxalsäure in 15 ccm abs. Alkohol heiß gelöst und mit PtO_2 bei Zimmertemperatur hydriert. Nach einem Verbrauch von 1,5—1,6 Mol H_2 kommt die Aufnahme zum Stillstand (etwa 5 Stunden). Es hat sich dann bereits ein Teil des schwerlöslichen Oxalats von X abgeschieden. Die alkoholische Lösung samt Katalysator wird mit 100 ccm Wasser aufgekocht, heiß filtriert und bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt. Umkristallisieren aus Wasser liefert das Salz in prismatischen Stäbchen, die bei 197° unter Braunfärbung schmelzen.

$C_{12}H_{14}O_4N_4$ (278,2)	Ber.	C 51,77	H 5,07
	Gef.	» 51,50	» 5,23

Zur Umwandlung ins Hydrochlorid wird das Oxalat mit Lauge zerlegt, das Amin ausgeäthert und mit überschüssiger verd. Salzsäure aus dem Äther zurückgeschüttelt. Beim Abdunsten der sauren Lösung i. V. hinterbleibt das Hydrochlorid von X in strahligen farblosen Kristallen. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol dünne Blättchen, Schmp. 197—198°. Löslich in Wasser.

$C_{10}H_{13}N_4Cl$ (224,7)	Ber.	C 53,45	H 5,83	N 24,94	Cl 15,78
	Gef.	» 53,35	» 5,79	» 24,84	» 15,56

Sheehan und Robinson[4]) erhielten ein Dihydrochlorid, dessen Schmelzpunktseigenschaften dafür sprechen, daß es beim Erhitzen HCl abspaltet. Der endgültige Schmelzpunkt, den die Autoren angeben, ist mit dem von uns gefundenen identisch und dürfte auch dort dem Monohydrochlorid entsprechen.

1-Phenyl-1,2,3-triazolaldehyd-(4) und Piperidin

0,8 g Aldehyd werden in 20 ccm abs. Alkohol mit 0,5 ccm Piperidin einen Tag lang stehen gelassen. Wenn man dann die schwach gelbe Lösung i. V. zur Trockne bringt, so hinterbleibt ein in Methanol, Alkohol, Aceton oder Essigester leicht löslicher Kristallbrei, den man aus viel Petroläther umkristallisieren kann. Die Bis-piperidin-Verbindung des 1-Phenyl-1,2,3-triazolaldehyds-(4) (XIII) kristallisiert in farblosen Nadeln vom Schmp. 131—132°. Ausbeute 85% d. Th.

$C_{19}H_{17}N_5$ (325,3)	Ber.	C 70,10	H 8,36	N 21,54
	Gef.	» 70,16	» 8,22	» 21,62

Durch Kochen der Substanz mit verd. Säuren, auch schon durch längere Einwirkung von sied. Wasser, wird der Phenyltriazolaldehyd zurückerhalten. Läßt man auf XIII in alkoholischer Lösung Nitromethan und Eisessig einwirken, so bildet sich das schon beschriebene Nitroäthylen-Derivat XIV.

1-Phenyl-1,2,3-triazolaldehyd-(4) und Ammoniumacetat

1 g Aldehyd, 1 g entwässertes Ammoniumacetat und 1 ccm Eisessig werden mit 20 ccm abs. Alkohol durchgeschüttelt und 15 Stunden stehen gelassen. Nach kurzer Zeit geht der Aldehyd in Lösung und es erscheint eine feinkristalline, farblose Fällung, die abgesaugt wird. Die Verbindung XI, die so entstanden ist, ist schwer löslich in Methanol, Äthanol oder Benzol und kann aus Aceton oder Essigester umkristallisiert werden. Schmp. 140°. Ausbeute 0,9 g.

XI ist hitzeempfindlich. Verdünnte Säuren spalten in der Kälte, Wasser in der Siedehitze zu Phenyltriazolaldehyd und Ammoniak. Diese Empfindlichkeit dürfte der Grund für die schlecht stimmenden Analysenwerte sein.

$C_{18}H_{15}ON_7$ (345,2)	Ber.	C 62,58	H 4,38	N 28,41
	Gef.	» 61,84	» 4,65	» 28,71

1-Phenyl-1,2,3-triazolaldehyd-(4), Nitromethan und Ammoniumacetat

1,5 g Aldehyd werden in 30 ccm abs. Alkohol gelöst und mit 0,75 ccm Nitromethan, 0,75 g wasserfreiem Ammoniumacetat und 0,75 ccm Eisessig versetzt. Nach einigem Stehen beginnt die Abscheidung eines farblosen kristallinen Niederschlags. Nach dem Absaugen wird dieser auf Ton abgepreßt, mit Wasser durchgerieben und vorsichtig aus Essigester oder n-Butylalkohol umkristallisiert. Die Verbindung XII bildet farblose, seidige Nadeln, schmilzt bei 170° (Zers.) und ist wärme- und säureempfindlich. Leicht löslich in Chloroform, schwer in Alkohol.

$C_{19}H_{16}O_2N_8$ (388,2)	Ber.	C 58,85	H 4,16	
	Gef.	» 58,88	» 4,16	

Das gleiche Produkt erhält man auch, wenn man auf die Bisaldehyd-ammoniak-Verbindung XI in alkoholischer Lösung Nitromethan bei Raumtemperatur einige Tage lang einwirken läßt.

β-*(Pyrazolyl-3)alanin* (I)

10 g roher Pyrazolaldehyd-(3) vom Schmp. 121—124° werden mit 18,8 g Hippursäure und 7,2 g trockenem Natriumacetat fein verrieben, dann in eine Mischung von 50 ccm Eisessig und 50 ccm Dioxan (trocken) eingetragen. Das Gemisch wird 5 Min. auf 80—85° gehalten. Die Umsetzung verläuft unter Dunkelgelbfärbung und Auflösung bei geringer Wärmeentwicklung. Temperaturkontrolle! Gemisch evtl. aus dem Wasserbad nehmen! Nach dem Abkühlen wird der Kristallbrei abgesaugt, mit Wasser durchgerieben und getrocknet. Die Mutterlauge wird durch Fällen mit Wasser aufgearbeitet. Das am Pyrazolring acetylierte Azlacton — *2'-Phenyl-(1[oder 2]acetyl-pyrazolyl-3)-4'-methylen-oxazolon-(5')* — schmilzt nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 177—178°. Ausbeute 15,3 g.

$C_{15}H_{11}O_3N_3$ (281,3)	Ber.	C 64,05	H 3,94	N 14,94
	Gef.	» 63,80	» 3,62	» 15,22

15 g dieser Substanz werden in eine Mischung aus 80 ccm Eisessig, 60 ccm Jodwasserstoffsäure (d = 1,7) und 5 g roten Phosphor eingetragen und 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann wird noch warm filtriert und i. V. stark eingeengt. Jodwasserstoff, Eisessig und Benzoesäure werden entfernt und dann die rohe Aminosäure I durch Zusatz von Ammoniak und Alkohol ausgefällt. Nach Reinigen durch Lösen in Wasser und Ausfällen mit Aceton schmilzt sie bei 235° (Zers.); Jones[2]) gibt 226—228° an. I bildet bei langsamer Kristallisation strahlige Warzen an den Gefäßwänden, bei rascher Abkühlung aber unregelmäßige Kristalle, vorwiegend dreieckige Blättchen. Ausbeute 4,2 g.

$C_6H_9O_2N_3$ (155,1)	Ber.	C 46,45	H 5,85	N 27,08
	Gef.	» 46,45, 46,55	» 5,89, 5,87	» 27,00

β-*(3-Methylpyrazolyl-5)alanin* (II)

Aus 3-Methylpyrazolaldehyd-(5)[6]) und Hippursäure wie I. Das acetylierte Azlacton wird aus Aceton-Methanol umkristallisiert und schmilzt bei 160—162°. Hellgelbe verfilzte Nadeln.

$C_{16}H_{13}O_3N_3$ (295,3)	Ber.	C 65,08	H 4,44	N 14,23
	Gef.	» 65,09	» 4,50	» 14,36

Die Aminosäure II kann aus heißem Wasser umkristallisiert werden. Sie schmilzt u. Zers. bei 275—276°.

$C_7H_{11}O_2N_3$ (169,2)	Ber.	C 49,69	H 6,55	N 24,84
	Gef.	» 49,37	» 6,34	» 24,24

β-*(1-Methyl-1,2,3-triazolyl-4)alanin* (IV)

Azlacton aus 1-Methyl-1,2,3-triazolaldehyd-(4)[6]) und Hippursäure. Nach Umkristallisieren aus Chloroform oder Essigester gelbe Nadeln vom Schmp. 215°.

Aminosäure IV, aus Wasser umkristallisiert, Schmp. 288—290° (Zers.).

$C_6H_{10}O_2N_4$ (170,2)	Ber.	C 42,35	H 5,92	N 32,93
	Gef.	» 42,19	» 5,75	» 33,04

β-*(3-Methylpyrazolyl-5)äthylamin* (VII)

1,5 g Methylpyrazolaldehyd werden mit 1,8 g Rhodanin in 12 ccm Eisessig heiß gelöst. Zu der fast farblosen heißen Lösung fügt man 3,4 g frisch geschmolzenes Natriumacetat. Die Lösung färbt sich fast augenblicklich gelb. Man erhält noch 10 Min. bei 90°, wobei das Gemisch durchkristallisiert. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und scharf getrocknet. Durch Zusatz von sehr viel Wasser kann aus der Mutterlauge eine zweite Fraktion gewonnen werden. Rohausbeute fast quantitativ.

Nach Umkristallisieren aus Dioxan schmelzen die hellgelben Nadeln von *5'-(3-Methylpyrazolyl-5)methylen-rhodanin* bei 318° (Zers.).

$C_8H_7ON_3S_2$ (225,3)	Ber. C 42,65	H 3,13	N 18,65
	Gef. » 42,89	» 3,58	» 17,92

18,8 g der vorstehenden Rhodaninverbindung werden in 87 ccm 15-proc. Natronlauge heiß gelöst. Die abgekühlte dunkelrote Lösung rührt man unter Eiskühlung in 135 ccm 2,5n-Salzsäure ein. Der entstehende grünliche Niederschlag wird abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und getrocknet. Schmp. 164°. In der Mutterlauge fällt nach längerem Stehen ein etwas hellerer Niederschlag vom Schmp. 178°, der mit der Hauptmenge vereinigt wird. Ausbeute an roher *(3-Methylpyrazolyl-5)-thiobrenztraubensäure*, 93% d. Th.

4,9 g dieser rohen Säure werden mit der alkoholischen Lösung von Hydroxylamin aus 5,54 g Hydroxylaminchlorhydrat gelinde am Rückfluß gekocht. Wenn die Schwefelwasserstoffentwicklung beendet ist, wird die Lösung eingeengt und der sirupöse Rückstand in 25 ccm 5-proc. Natronlauge aufgenommen. Nach Absaugen einiger dunkler Flocken säuert man mit 2,5n-Salzsäure an bis pH 1,5. Es fallen sofort Kristalle aus. Rohausbeute 3,6 g. Schmp. 181°. Die Substanz läßt sich nur mit großen Verlusten aus Wasser umkristallisieren, besser löst man sie in siedendem Alkohol und fällt mit Wasser wieder aus. Schmp. des reinen *(3-Methylpyrazolyl-5)brenztraubensäureoxims* 196,5°.

$C_7H_9O_3N_3$ (183,2)	Ber. C 45,65	H 4,93	
	Gef. » 45,27	» 4,94	

0,65 g fein gepulverte Oximinosäure werden in 3 ccm Essigsäureanhydrid suspendiert und im Ölbad vorsichtig auf 80° erwärmt. Sobald die Gasentwicklung beginnt, unterbricht man die Wärmezufuhr, um bei der einsetzenden exothermen Reaktion ein Überschreiten der Temperatur zu vermeiden. Bei größeren Ansätzen muß gekühlt werden. Nach Beendigung der Reaktion wird die braune Lösung i. V. eingeengt und der sirupöse Rückstand mit wenig Natronlauge verrieben. Am Boden des Gefäßes scheiden sich braune Tropfen ab, die über Nacht im Kühlschrank durchkristallisieren. Rohausbeute 360 mg. Schmp. 58°. Zur Reinigung wird in wenigen Tropfen Benzol gelöst und mit Petroläther wieder gefällt. Das reine *(N-Acetyl-3-methylpyrazolyl-5)-acetonitril* kristallisiert in farblosen Nadeln vom Schmp. 68°.

$C_8H_9ON_3$ (163,2)	Ber. C 58,88	H 5,56	N 25,75
	Gef. » 58,99	» 5,30	» 25,61

0,245 g des Nitrils werden in 4 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und bei Raumtemperatur in Gegenwart von PtO_2 hydriert. Nach 7 Stunden kommt die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand. Der Rückstand der vom Katalysator und vom Lösungsmittel befreiten Lösung wird mit Wasser durchgerieben. Beim Eindunsten der wäßrigen Lösung bilden sich stark hygroskopische Kristalle. Sie werden mit alkoholischer Salzsäure aufgenommen und zur Abspaltung der Acetylgruppe gelinde am Rückfluß gekocht. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels hinterbleibt eine weiße, kristalline Masse, die stark hygroskopisch ist. Sie

wird in wenig Alkohol aufgenommen, die Lösung mit alkoholischer Natronlauge eben alkalisch gemacht. Nach dem Absaugen vom Kochsalz gibt man die berechnete Menge wasserfreier Oxalsäure in Alkohol zu, worauf das Amin VII als saures Oxalat ausfällt. Dieses ist leicht wasserlöslich, kann aber aus abs. Alkohol umkristallisiert werden. Ausbeute 280 mg. Schmp. 168°.

$C_8H_{13}O_4N_3$ (215,2)	Ber.	C 44,64	H 6,09
	Gef.	» 44,19	» 5,86

β-*(1-Methyl-1,2,3-triazolyl-4)äthylamin* (IX)

33 g 1-Methyltriazolaldehyd und 36 g Rhodanin werden in einem Gemisch von 110 ccm Essigsäureanhydrid und 40 ccm Eisessig heiß gelöst (80—90°), dann das Gefäß vom Wasserbad genommen und 30 g frisch geschmolzenes und gepulvertes Natriumacetat zugegeben. Unter fortwährendem Rühren wird sofort von außen gekühlt, nach beendeter Reaktion erstarrt das Gemisch zu einer gelben Masse, die nach dem Abkühlen scharf abgesaugt und dann zweimal mit Wasser durchgerieben wird. 58 g Rohprodukt, das schon den Schmp. des reinen *5'-(1-Methyl-1,2,3-triazolyl-4)-methylen-rhodanins* (315° u. Zers.) aufweist. Zerlegen der Mutterlauge liefert weitere 2,3 g Substanz vom Schmp. 308°. Gesamtausbeute 94,5%.

Die Substanz kann aus Dioxan oder abs. Alkohol umkristallisiert werden. Gelbe Blättchen. Schwer löslich in allen Lösungsmitteln, löslich in 2n-Ammoniak.

$C_7H_6ON_4S_2$ (226,3)	Ber.	C 37,16	H 2,74	N 24,76
	Gef.	» 37,47	» 2,93	» 24,31

Die daraus durch alkalische Verseifung erhaltene *(1-Methyl-1,2,3-triazolyl-4)-thiobrenztraubensäure* (85,5% d. Th.) wird mit Hydroxylamin in *(1-Methyl-1,2,3-triazolyl-4)-brenztraubensäureoxim* vom Schmp. 155° (Zers.) umgewandelt.

$C_6H_8O_3N_4$ (184,2)	Ber.	C 39,13	H 4,38	N 30,43
	Gef.	» 38,91	» 4,44	» 30,21

Wasserabspaltung führt diese Oximinosäure in *(1-Methyl-1,2,3-triazolyl-4)-acetonitril* vom Schmp. 73—73,5° über. Farblose Nadeln, schwer löslich in Benzol und Petroläther, löslich in Methanol, Alkohol, Aceton, Chloroform und Wasser.

$C_5H_6N_4$ (122,1)	Ber.	C 49,17	H 4,95
	Gef.	» 49,24	» 4,84

Hydrierung in Essigsäureanhydrid mit PtO_2 ergibt *N-Acetyl-(1-methyl-1,2,3-triazolyl-4)äthylamin*, das in diesem Falle isoliert wurde. Schmp. 102—103°. Sternförmig angeordnete Nadeln.

$C_7H_{12}ON_4$ (168,2)	Ber.	C 49,98	H 7,19
	Gef.	» 49,95	» 7,23

4,5 g der vorstehenden Acetylverbindung von IX kocht man mit 82 ccm mit Chlorwasserstoff gesättigten Alkohols 14 Stunden am Rückfluß, bis sich alles gelöst hat. Aus der erkalteten Lösung fällt das Dihydrochlorid von IX kristallin aus. 2,32 g. Die Mutterlauge wird nochmals verseift, wobei weitere 1,42 g erhalten werden. Umkristallisieren aus abs. Alkohol liefert die stark hygroskopische Substanz mit dem Schmp. 197—197,5°.

$C_9H_{12}N_4Cl_2$ (199,1)	Ber.	C 30,16	H 6,08	N 28,14	Cl 35,62
	Gef.	» 30,59	» 5,80	» 28,59	» 35,02

Zerlegung des Dihydrochlorids von IX mit eingestellter Natriumäthylatlösung und Zugabe von 1 Mol wasserfreier Oxalsäure liefert IX-Oxalat, das zweckmäßig

aus Oxalsäure enthaltendem Alkohol umkristallisiert wird, da das Salz andernfalls seine Zusammensetzung ändert. Schmp. 156,5°.

$C_5H_{10}N_4 \cdot C_2H_2O_4$ (216,2)	Ber.	C 38,88	H 5,59
	Gef.	» 38,66	» 5,22

Zur Darstellung der Pyrazol- und Triazolaldehyde

In Ergänzung der früher gegebenen Vorschriften[1])[6]) seien einige Erfahrungen mitgeteilt, die eine Ausbeutesteigerung bzw. eine Erhöhung der Reinheit ermöglichen.

Bei der Synthese größerer Mengen von Triazol- bzw. Methyltriazolaldehyd aus Propargylaldehyd und Stickstoffwasserstoff bzw. Methylazid in Äther ist zu beachten, daß die Reaktion exotherm ist und infolgedessen, wenn nicht gekühlt wird, sich bis zum Übersieden des Äthers steigern kann, was schon in Anbetracht der physiologischen Eigenschaften der Reaktionsteilnehmer vermieden werden sollte. Empfehlenswert ist auch die Anwendung der Aldehydkomponente im geringen Unterschuß, um auf alle Fälle die Bildung brauner, schmieriger Polymerisate, die dem Reaktionsprodukt u. U. zäh anhaften, möglichst zu unterdrücken. Man geht am besten so vor, daß man die frisch destillierten Ausgangsstoffe in Äther bei Eiskühlung zusammengibt, etwa 6 Stunden in Eis stehen läßt, dann einen Tag in kaltem Wasser und zum Schluß noch 3—4 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt. Durch dieses Verfahren läßt sich die Ausbeute beim Triazolaldehyd auf 90%, beim Methyltriazolaldehyd auf 85% analysenreiner Substanz steigern.

Die Darstellung von Pyrazolaldehyd-(4) und 3-Methylpyrazolaldehyd-(5) führt nur dann zu brauchbaren Produkten, wenn sowohl Propargylaldehyd als auch die Diazomethan- bzw.-äthanlösungen frisch destilliert sind und die Reaktion bei Temperaturen nicht über 0°, am besten zwischen —5 und 0° durchgeführt wird. Die Diazoalkan-Lösung wird unter Rühren, Kühlung mit Eis-Kochsalz und steter Temperaturkontrolle eingetropft. Die Hauptmenge der Reaktionsprodukte fällt schon während der Umsetzung aus, der Rest wird durch Abdampfen des Äthers gewonnen. Da die nachträgliche Reinigung der beiden heterocyclischen Aldehyde ungewöhnlich verlustreich ist, ist es besonders wichtig, durch Befolgung dieser Ratschläge von vornherein möglichst reine Rohprodukte zu erhalten, die dann nach unseren Erfahrungen keiner Reinigung zur Weiterverarbeitung mehr bedürfen. Es lassen sich so 88% d. Th. an rohem Pyrazolaldehyd vom Schmp. 110 bis 120° und 94% d. Th. an praktisch reinem Methylpyrazolaldehyd vom Schmp. 190° gewinnen.

Bei Anwendung von überschüssigem Diazoäthan in einem Falle haben wir neben 3-Methylpyrazolaldehyd-(5) einen *N-Äthyl-3-methylpyrazolaldehyd-(5)* vom Schmp. 116,5—117° fassen können. Letzterer ist in Aceton besser löslich als der nicht äthylierte Aldehyd und kann so abgetrennt werden. In den meisten anderen Lösungsmitteln ist er schwer löslich.

$C_7H_{10}ON_2$ (138,2)	Ber.	C 60,96	H 6,61	N 20,26
	Gef.	» 60,85	» 7,29	» 20,28

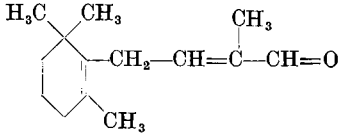
Synthesen in der Carotinoid-Reihe XXVIII[1]) Aufbau eines iso-C_{14}-Aldehyds

Von *Hans Herloff Inhoffen, Harm Siemer* und *Klaus-Diether Möhle*

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Techn. Hochschule Braunschweig)

(Eingelaufen am 22. Oktober 1953)

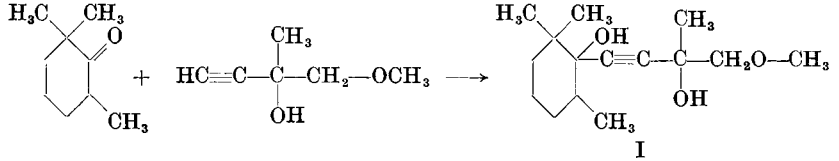
In den letzten Jahren hat der β-C_{14}-Aldehyd für Synthesen von Carotinoiden, insbesondere des Vitamins A und des β-Carotins, vielfache Bedeutung gewonnen. Dieser Aldehyd wird heute großtechnisch nach einer von Isler und Mitarb.[2]) verbesserten Glycidester-Reaktion aus β-Ionen dargestellt.



β-C_{14}-Aldehyd

Es war daher von Interesse, den gleichen oder einen isomeren C_{14}-Aldehyd totalsynthetisch aufzubauen, d. h. unabhängig von dem bisher verwendeten natürlichen Citral.

Da sich unser C_5-Baustein, das 4-Methoxy-3-methyl-butin-1-ol-3[3]), für Aufbaureaktionen als gut brauchbar erwiesen hatte, ergab sich hiermit das Synthese-Schema $C_9+C_5=C_{14}$. Damit war das Trimethyl-cyclohexanon, das aus o-Kresol durch Methylierung und Oxydation leicht darstellbar ist, als Grundsubstanz gekennzeichnet und die erste Reaktion wie folgt festgelegt:



I

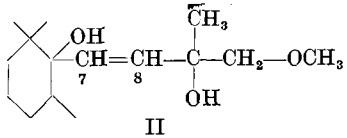
Der neue C_{14}-In-dioläther I ließ sich leicht durch Vakuumdestillation abtrennen und konnte danach für die Partialhydrierung der Dreifachbindung verwendet werden, I → II, die wir nach zwei Methoden durchführten, 1. katalytisch mit Palladiumkohle, chinolinvergiftet, und 2. mit Lithiumaluminiumhydrid. Im ersten Fall wurde

[1]) XXVII. Mitteilung, Liebigs Ann. Chem. **583**, 100 (1953).

[2]) Helv. chim. Acta **30**, 1911 (1947); Ishikawa u. Matsuura, Sci. Rep. Tokyo Bunrika Daigaku, Sect. A **3**, 173 (1937); J. Cymerman, I. Heilbron, E. Jones u. R. Lacey, J. chem. Soc. [London] **1946**, 90; I. Heilbron, A. W. Johnson, E. Jones u. A. Spinks, J. chem. Soc. [London] **1942**, 727.

[3]) Liebigs Ann. Chem. **570**, 54 (1950).

ein an den C-Atomen 7 und 8 *cis*-konfigurierter (IIa) und im zweiten Fall ein 7,8-*trans*-C_{14}-En-diolläther (IIb) erhalten.

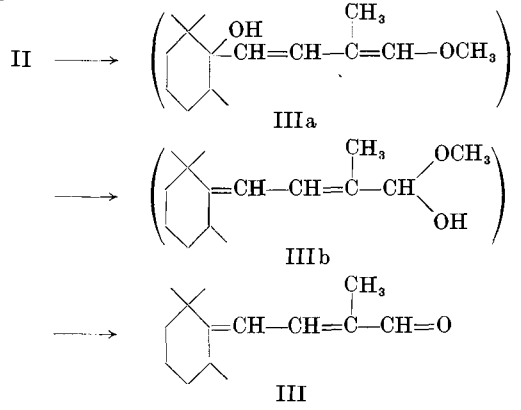


II

Beide Diolläther erwiesen sich für die anschließende Wasserabspaltung als in gleicher Weise geeignet. Auch die Wasserabspaltung führten wir nach zwei Methoden durch, und zwar sowohl mit p-Toluolsulfosäure als auch mit Kaliumbisulfat. In beiden Fällen ließen sich aus den Reaktionsgemischen ölige Aldehyd-Fraktionen abtrennen, die schon durch das UV-Absorptionsspektrum als untereinander gleichartig charakterisiert, aber vom β-C_{14}-Aldehyd als verschieden ausgewiesen werden konnten.

Während nämlich der β-C_{14}-Aldehyd die UV-Absorption eines Diens, 228 mμ, besitzt, ließ die Lage des Maximums bei 293 mμ beim neuen Aldehyd mit Sicherheit auf eine dreifache Konjugation schließen.

Die Wasserabspaltung mußte also z. T. folgenden Verlauf genommen haben, wie sie durch die Formelreihe II → (IIIa → IIIb) → III ausgedrückt ist.



IIIa

IIIb

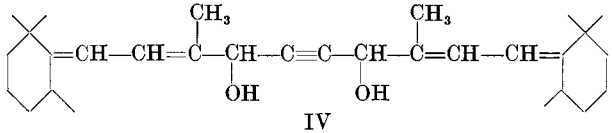
III

Dieser Verlauf der Wasserabspaltung aus einem Diolläther entsprach unseren mehrfach gemachten Erfahrungen[4]).

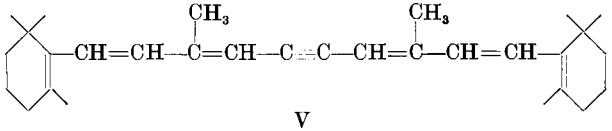
Der durch Chromatographie und Vakuumdestillation gewonnene, noch nicht völlig einheitliche Aldehyd lieferte ein gut kristallisierendes Phenylsemicarbazon, das gleichfalls von dem entsprechenden Derivat des β-C_{14}-Aldehyds verschieden ist.

[4]) Naturwissenschaften **38**, 478 (1951).

Um die Brauchbarkeit des neuen C_{14}-Aldehyds für Carotinoid-Synthesen zu prüfen, haben wir wieder unsere Modellreaktion herangezogen, nämlich die beiderseitige Kondensation des Acetylens mit diesem Aldehyd, wobei das C_{30}-In-diol (IV) als Isomerengemisch erhalten wurde.



IV



V

Zweifache Wasserabspaltung nach vorheriger Allylverschiebung lieferte schließlich den bekannten und mehrfach erhaltenen C_{30}-In-Kohlenwasserstoff V[5]); allerdings war die Ausbeute nur gering.

Bei der Wasserabspaltung aus dem *cis*-C_{14}-En-dioläther II mit p-Toluolsulfosäure haben wir mehrfach Aldehydfraktionen erhalten, deren analytische und spektroskopische Daten, sowohl der gereinigten Roh-Aldehyde als auch von kristallisierten Derivaten, dafür sprachen, daß außer der Dehydratisierung noch zusätzlich eine Dehydrierung stattgefunden haben mußte. Indessen können für diese Befunde noch keine mit absoluter Sicherheit reproduzierbaren Versuchsbedingungen angegeben werden, so daß wir uns zunächst auf diese vorläufige Bemerkung beschränken.

Beschreibung der Versuche

Alle Reaktionen wurden unter reinstem Stickstoff ausgeführt. Die Spektren wurden im Beckman-Spektrophotometer DU gemessen, wenn nicht anders angegeben in Methanol. Für die Chromatographie wurde Al_2O_3 stand. nach Brockmann, Aktiv.-Stufe I bzw. II, verwendet. Die Elementaranalysen führte Dr.-Ing. A. Schoeller, Kronach, durch.

C_{14}-In-diol-äther (I)

In eine Lösung von 30 g 4-Methoxy-3-methyl-butin-1-ol-3[3]) (frisch dest., Sdp. 49°/13) in 150 ccm abs. Äther (2-Ltr.-Dreihalskolben) wurden 440 ccm Lithiumphenyl-Lösung (enthaltend 3,45 g Li) innerhalb von $1^1/_2$ Stunden unter Rühren eingetropft; das Gemisch wurde anschließend eine Stunde im Sieden gehalten.

Nun wurden 28 g Trimethylcyclohexanon (Sdp. 74°/20), gelöst in 70 ccm abs. Äther, in $1^1/_2$ Stunden unter Rühren zugetropft. Hierauf blieb das Gemisch über Nacht stehen. Zur Zersetzung wurden unter Rühren 200 ccm gesättigte Ammonchlorid-Lösung eingetropft. Nach dem Durchschütteln im Scheidetrichter wurde

[5]) Liebigs Ann. Chem. **561**, 26 (1948).

die ätherische Lösung mit Wasser neutral gewaschen und mit Natriumsulfat und Chlorcalcium getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers (zum Schluß i. V. bei 60°) verblieben 54 g eines orangefarbenen Öls.

Dieses Öl wurde in 150 ccm Petroläther aufgenommen und viermal mit je 100 ccm 80-proc. wäßrigem Methanol ausgezogen. Die vereinigten Auszüge wurden dreimal mit je 50 ccm Petroläther (methanolgesättigt) sorgfältig durchgewaschen, dann mit 600 ccm Wasser versetzt und schließlich viermal mit je 150 ccm Äther ausgezogen. Der gesamte Ätherauszug wurde dreimal mit Wasser gewaschen und wie oben getrocknet. Der Äther wurde abdestilliert, zum Schluß i. V. bei 60°. — Der Rückstand betrug 38 g eines gelben Öls. Die letzte Reinigung erfolgte durch Hochvakuumdestillation; dabei wurden erhalten als Hauptfraktion bei 133°/0,01 25,6 g eines sehr zähen farblosen Öls (50% d. Th.).

$C_{15}H_{26}O_3$ (254,4)	Ber.	C 70,82	H 10,30
	Gef.	» 70,80	» 10,28

Akt. H 1,9 bei 20°.

7,8-cis-C_{14}-En-dioläther, IIa

58 g C_{14}-In-dioläther wurden in 250 ccm Methanol gelöst und unter Zusatz von 8 g chinolinvergifteter 4-proc. Pd-Kohle hydriert. Die Hydrierung verlief langsam unter konstanter Wasserstoffaufnahme und zeigte somit nicht den spezifischen Verlauf einer selektiven Hydrierung. Nach Erreichung der theoretischen Wasserstoffmenge wurde abgebrochen, vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel i. V. abgedampft. Es blieben 53,3 g eines öligen Hydrierungsproduktes zurück; es zeigte im UV nur Endabsorption.

iso-C_{14}-Aldehyd, III, *aus cis-C_{14}-En-dioläther*

16,6 g des vorstehend erhaltenen Hydrierungsproduktes wurden mit 16,6 g Kaliumbisulfat 30 Min. auf 190° erhitzt. Das abgekühlte, rötliche Reaktionsgemisch wurde mit Petroläther erschöpfend extrahiert, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels resultierten 11,9 g rötliches Öl. $\varepsilon_{294} = 4900$.

Das erhaltene Rohprodukt wurde an Al_2O_3 (Akt. II) chromatographiert. Mit Petroläther ließ sich ein Stoff mit violetter Carr-Price-Reaktion abtrennen, während der Aldehyd mit einem Zusatz von 10% Benzol zum Petroläther eluiert werden konnte, angezeigt durch eine gelbe Carr-Price-Lösung. Am Kopf der Säule haftete nicht umgesetztes Diol und darunter eine gelbe Zone, λ_{max} 250 mμ. Aus den Aldehydfraktionen konnten 8,2 g rötliches Öl, $\varepsilon_{294} = 6000$ erhalten werden.

16,6 g Öl aus nach obiger Vorschrift erhaltenen Aldehydfraktionen wurden bei 0,01 Torr destilliert.

Nach einem Vorlauf wurden zwischen 111 und 112° 2,48 g Aldehyd (III) mit $\varepsilon_{293} = 22200$ aufgefangen. Danach (125°) kam noch 1 g Aldehyd mit längerwellig liegender Absorption ($\varepsilon_{296} = 28900$)[6]).

Aus 1,5 g bräunlichem Destillationsrückstand ließen sich durch Chromatographie Aldehydanteile mit Maxima von 296—310 mμ erhalten, die ebenfalls zu einer gelben Carr-Price-Lösung führten.

[6]) Für den Dien-aldehyd (III) sind vier *cis-trans*-isomere Formen denkbar. Die beobachteten geringen Schwankungen der Lage des Absorptionsmaximums sowie das Anfallen verschiedener siedender Aldehyd-Fraktionen können hiermit gedeutet werden. Während jedoch im Verlauf dieser Arbeit immer nur das gleiche, konstant bei 143° schmelzende Phenylsemicarbazon erhalten wurde, schmolz ein von D. Erdmann auf einem anderen Wege dargestelltes] iso-C_{14}-Aldehyd-phenylsemicarbazon 157—158° (ε_{314}-56000).

iso-C_{14}-Aldehyd-phenylsemicarbazon. Zu 300 mg iso-C_{14}-Aldehyd wurde eine noch heiße Lösung von 400 mg Phenylsemicarbazid-chlorhydrat und 400 mg Na-Acetat in 4 ccm Alkohol filtriert. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt, anschließend die Lösung unter Einleiten von Stickstoff auf 2 ccm eingeengt. Beim Abkühlen fielen kleine weiße Kristalle aus, die nach 5-maligem Umkristallisieren bei 143° schmolzen; $\varepsilon_{313} = 52000$.

$C_{21}H_{29}ON_3$ (339,5)	Ber. C 74,30	H 8,61	N 12,38
	Gef. » 74,20	» 8,55	» 12,53

trans-C_{14}-En-dioläther (IIb)

In einem 2-Ltr-Dreishalkolben wurden 4,5 g $LiAlH_4$ in 600 ccm abs. Äther unter Rühren 2 Stunden im Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wurden in diese Lösung 7 g C_{14}-In-dioläther, in 150 ccm abs. Äther gelöst, in 2 Stunden unter Rühren eingetropft und das Gemisch anschließend 15 Stunden im Sieden gehalten. Die Zersetzung erfolgte zunächst durch Eintropfen von 100 ccm Methanol, dann mit 50 ccm ges. Ammonchloridlösung. Das gut durchgeschüttelte Gemisch wurde zur Beseitigung des Aluminiumhydroxyds filtriert. Nach dem Durchschütteln mit 200 ccm Wasser wurde die wäßrige Phase abgetrennt, die ätherische Lösung mit Wasser neutral gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wurde abdestilliert (zum Schluß i. V. bei 60°). Es blieben 6,9 g eines farblosen Öls zurück, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

iso-C_{14}-Aldehyd, III, *aus trans-C_{14}-En-dioläther*

a) Wasserabspaltung mit p-Toluolsulfosäure

0,75 g p-Toluolsulfosäure wurden in 60 ccm wasserfreiem Toluol gelöst. In die siedende Lösung wurde die ebenfalls siedend-heiße Lösung von 1,5 g *trans*-C_{14}-En-dioläther in 15 ccm Toluol eingegossen. Die Badtemp. wurde auf 150° gehalten. Nach 2 Min. wurde die Reaktion durch schnelles Abkühlen und Eingießen in Bicarbonatlösung unterbrochen. Die Toluollösung wurde noch mit der Bicarbonatlösung durchgeschüttelt, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Toluols i. V. (zum Schluß an der Ölpumpe bei 60°) verblieben 1,1 g eines rötlichen Öls; $\varepsilon_{293} = 6500$.

Die chromatographische Reinigung fand an einer Al_2O_3-Säule 2×12 cm statt. Die Substanz wurde mit Petroläther (30—50°) aufgezogen und später unter Benzolzusatz eluiert.

Fraktion	Farbe der Lösung	Reaktion mit $SbCl_3$	
1	rot	violett	
2	gelb	blau-grünlich	
3	hellgelb	grünlich-gelb	
4	70 mg orangegelb (50% Benzol)	grünlich-gelb	$\varepsilon_{293} = 22200$
5	45 mg gelb (100% Benzol)	gelb	$\varepsilon_{293} = 15900$

Das Phenylsemicarbazon wurde, wie schon beschrieben, dargestellt; es schmolz bei 143°; $\varepsilon_{313} = 55000$. Der Mischschmp. mit iso-C_{14}-Aldehyd-phenylsemicarbazon aus *cis*-C_{14}-En-dioläther lag ebenfalls bei 143°.

b) Wasserabspaltung mit Kaliumbisulfat

Das verwendete Kaliumbisulfat war durch Schmelzen bei 400° entwässert worden.

3 g *trans*-C_{14}-En-dioläther wurden mit 3 g Kaliumbisulfat gemischt und 10 Min. auf 150° Badtemp. erhitzt. Das schnell abgekühlte Gemisch wurde mit Petroläther ausgezogen. Die Petrolätherlösung wurde mit Wasser gewaschen und

getrocknet. Rückstand nach Abdunsten des Petroläthers i. V. 2,6 g orangefarbenes Öl; $\varepsilon_{293} = 19200$.

Die chromatographische Reinigung der vereinigten Rohprodukte erfolgte an einer Al_2O_3-Säule 4×20 cm. Die Substanz wurde mit Petroläther (55—65°) aufgezogen.

	Reaktion mit $SbCl_3$		
Eluiert m. Petroläther	violett bis blaugrün	ε_{240}	2,0 g
Eluiert m. Benzol	gelb	$\varepsilon_{293} = 22000$	2,5 g

Das Phenylsemicarbazon schmolz gleichfalls bei 143° und der Mischschmp. mit dem Vergleichspräparat zeigte keine Depression.

C_{30}-In-diol (IV)

2 g iso-C_{14}-Aldehyd (III) in 40 ccm abs. Äther wurden mit 3 ccm Acetylendimagnesiumbromid versetzt und unter Stickstoff unter öfterem leichtem Umschwenken 24 Stunden bei Zimmertemp. stehengelassen. Die Zersetzung erfolgte mit 50 ccm ges. Ammonchloridlösung unter Kühlen. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser neutral gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Rückstand nach Abdunsten des Äthers i. V. 1,9 g rötliches Harz, λ_{max} 247 mμ, 293 mμ. Die chromatographische Trennung erfolgte an einer Al_2O_3-Säule 3×15 cm. Die Substanz wurde mit Petroläther (55—65°) aufgezogen.

Elution mit Benzol $\varepsilon_{293} = 21000$; 0,8 g C_{14}-Aldehyd.
Elution mit Methanol, $\varepsilon_{247} = 29500$; 0,9 g C_{30}-In-diol.

C_{30}-In-Kohlenwasserstoff V

1,3 g C_{30}-In-diol (IV) wurden in 100 ccm Toluol zum Sieden erhitzt und 13 mg p-Toluolsulfosäure in 4 ccm Toluol siedend heiß dazugegeben. Das Gemisch wurde 30 Min. unter Stickstoff im Sieden erhalten (Bad 150°). Dann wurde abgekühlt und mit Bicarbonatlösung geschüttelt. Die Toluollösung wurde mit Wasser neutral gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren i. V. bei 60° blieb ein Rückstand von 1,1 g (rotes Öl), λ_{max} 360 mμ.

Die chromatographische Trennung erfolgte an einer Al_2O_3-Säule. Die Substanz wurde mit Petroläther (55—65°) aufgezogen und eluiert. Die Fraktionen mit einer blauen Carr-Price-Reaktion und einer Hauptabsorption bei 358 mμ wurden vereinigt und nochmals chromatographisch getrennt.

Fraktion	Reaktion mit $SbCl_3$	λ_{max} (mμ)	
1	blau	290, 358 (schwach)	
2	blau	358	25 mg
3	blau	358	
4	grünstichig-blau	360	
5	grünstichig-blau	360	

Die Fraktionen 2 und 3 wurden vereinigt und i. V. eingedampft. Der Rückstand blieb ölig, kristallisierte aber bei Behandlung mit Methanol. Es wurde aus Methanol umkristallisiert.

8 mg vom Schmp. 101°, $\varepsilon_{358} = 58400$.

Der Mischschmp. mit C_{30}-In-Kohlenwasserstoff aus β-C_{14}-Aldehyd (Schmp. 102°) ($\varepsilon_{358} = 59000$) lag bei 101,5°.

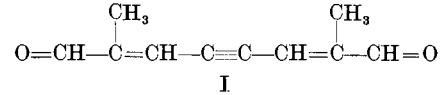
Synthesen in der Carotinoid-Reihe XXIX[1])

Von *Hans Herloff Inhoffen, Hans-Joachim Krause* und *Siegfried Bork*

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Techn. Hochschule Braunschweig)

(Eingelaufen am 22. Oktober 1953)

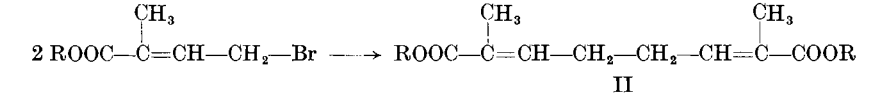
Für den Aufbau des Crocetin-dimethylesters hat sich, wie wir vor kurzem zeigen konnten, der C_{10}-Dialdehyd I gut bewährt[2]).



I

Gleichzeitig hatten wir angestrebt, den um zwei Wasserstoffatome reicheren Trien-dialdehyd (VI) darzustellen. Für dieses Ziel haben sich zwei Wege als grundsätzlich gangbar erwiesen, die wir anschließend beschreiben wollen. Die Ausbeute des zweiten Verfahrens ist allerdings sehr gering.

Der von uns nach Ziegler dargestellte γ-Bromtiglinester[3]) konnte durch eine Wurtzsche Reaktion in ein praktisch bromfreies Dimeren-Gemisch umgewandelt werden, das ohne Zweifel den gesuchten C_{10}-Diester II enthielt. Hierbei hat sich Tetrahydrofuran als Lösungsmittel als besonders gut geeignet erwiesen.



II

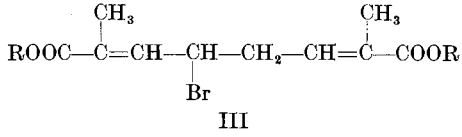
Auf eine zeitraubende und schwierige Auftrennung dieses Gemisches konnte, wie sich herausstellte, verzichtet werden.

In zweiter Reaktion sollte durch Umsatz mit N-Brom-succinimid ein Bromatom mittelständig eingeführt werden (III), wobei als sicher anzunehmen war, daß sich das Reaktionsgemisch weiter komplizieren würde. Der Erfolg der Bromwasserstoff-Abspaltung rechtfertigte jedoch unser Vorgehen, indem jetzt ein schön kristallisierender C_{10}-Dicarbonsäureester (IV) isoliert werden konnte. Für die HBr-Abspaltung erwies sich 2,4,6-Collidin mit einem Zusatz von 4-proc. 3,5-Lutidin als am besten geeignet. Verständlicherweise

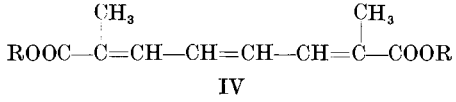
[1]) XXVIII. Mitteilung vorstehend.
[2]) Liebigs Ann. Chem. **580**, 7 (1953).
[3]) Liebigs Ann. Chem. **580**, 1 (1953).

betrug die Gesamtausbeute der drei Stufen bei der Fülle der Reaktionsmöglichkeiten, insbesondere bei der Dimerisierung und Bromierung, nur 5 Proc.

Die Lage der Absorptionsbande bei 317 mμ und die Extinktion von 53000 entsprach den Erwartungen und bestätigte zugleich mit der Analyse die Annahme, daß die gesuchte Substanz vorlag (IV),



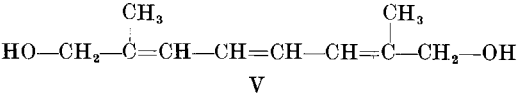
III



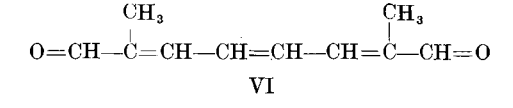
IV

Der Trien-diester IV ließ sich mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther glatt zu dem entsprechenden Trien-diol V reduzieren. Das Diol scheint jedoch ziemlich unbeständig zu sein, denn beim Stehen in Methanol sank die Extinktion von 48000 schon in kurzer Zeit erheblich ab. Beim Versuch, das Diol umzukristallisieren, wurden nur einmal durch Lösen in Methylenchlorid und Zugabe von Cyclohexan feine Nädelchen erhalten; weitere Versuche führten zu gummiartigen Produkten, wie dies schon früher beobachtet worden war[4]). Auch beim Trien-diol (V) lagen die UV-Absorptionsmaxima an den erwarteten Stellen, so daß es mit dem auf anderem Wege erhaltenen identisch sein dürfte.

Glatt verlief schließlich auch die Oxydation des amorphen Triendiols V zum *trans*-Trien-dial VI mit Mangandioxyd nach Attenburrow und Mitarb.[5]). Nach Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und UV-Absorptionsspektrum sowie nach der Lage der Maxima des entsprechenden Disemicarbazons ist der Dialdehyd VI mit der von uns bereits beschriebenen Verbindung identisch[4]).



V

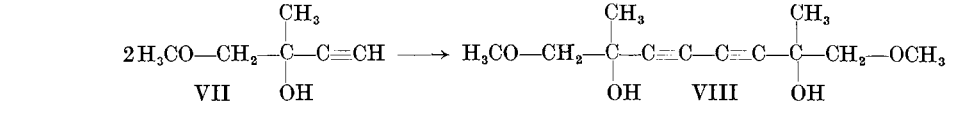


VI

[4]) H. H. Inhoffen u. G. von der Bey, Liebigs Ann. Chem. **583**, 100 (1953).
[5]) J. chem. Soc. [London] **1952**, 1094.

In einer zweiten Reaktionsfolge gingen wir von unserem C_5-Baustein 4-Methoxy-3-methyl-butin-1-ol-3 (VII)[6]) aus und unterwarfen diesen nach der Methode der Heilbronschen Schule[7]) einer dehydrierenden Dimerisierung, wobei wir in vorzüglicher Ausbeute den entsprechenden C_{10}-Baustein VIII erhielten*).

Nach Durchführung der Reaktion bei 0° und Reinigung des Reaktionsproduktes durch Destillation zeigten sich im UV-Spektrum die für Diacetylene typischen niedrigen Extinktionswerte[7,8]). Bei steigenden Reaktionstemperaturen beobachtet man jedoch stets höhere Extinktionswerte, die als Folge einer echten Dimerisierung unter Ausbildung der entsprechenden En-in-Konjugation auftreten; schon wenige Prozente des En-ins im C_{10}-Diin treiben die Extinktion in die Höhe[9]).



In der nächsten Stufe haben wir den C_{10}-Diin-dioläther VIII partiell zum Dien-dioläther (IX) hydriert. Hierfür kamen wiederum zwei Verfahren in Betracht. Erstens die katalytische Hydrierung mit Palladium-Kohle, wobei der Wasserstoff in *cis*-Stellung dirigiert wird, und zweitens die Hydrierung mit Lithiumaluminiumhydrid, wobei die Addition des Wasserstoffs in *trans*-Stellung erfolgt.

Die katalytische Hydrierung wurde mit Pd-Kohle, chinolinvergiftet, und mit $Pd/CaCO_3$, bleivergiftet[10]), vorgenommen. Die Maxima der Hydrierungsprodukte zeigten nicht nur in den Wellenlängen uneinheitliche Werte zwischen 232 mμ und 237 mμ, sondern auch die Extinktionen schwankten zwischen 7000 und 10000; für Diene, deren Extinktionswerte meistens zwischen 20000 und 30000 liegen, waren diese Extinktionen zu niedrig. Durch Destillation konnte keine wesentliche Verbesserung in den Extinktionswerten erreicht werden, so daß die partielle Hydrierung also nur zum Teil den gewünschten Verlauf genommen hatte.

---

[6]) Liebigs Ann. Chem. **570**, 54 (1950).

[7]) K. Bowden, I. Heilbron, E. R. H. Jones u. K. S. Sargent, J. chem. Soc. [London] **1947**, 1581.

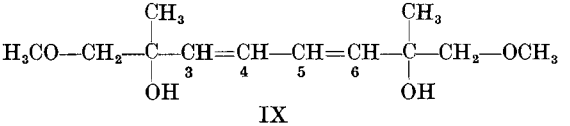
*) Der C_{10}-Diin-dioläther und das *trans*-Hydrierungsprodukt sowie der C_{10}-Monoaldehyd wurden vor kurzem von R. Ahmad und B. C. L. Weedon, J. chem. Soc. [London] **1953**, 2125, beschrieben. Unsere Daten stimmen mit denen der englischen Autoren im wesentlichen überein.

[8]) F. Bohlmann, Chem. Ber. **84**, 545, 786 (1951).

[9]) I. Heilbron, E. R. H. Jones u. F. Sondheimer, J. chem. Soc. [London] **1947**, 1588.

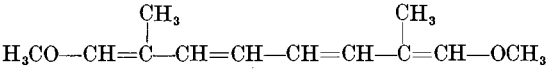
[10]) H. Lindlar, Helv. chim. Acta **35**, 446 (1952).

Die zweifache Wasserabspaltung aus den Rohprodukten von IX sollte zu einem Di-enoläther X führen, dessen Spaltung den zu er-

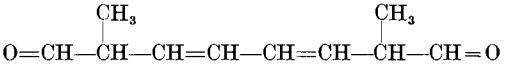


IX

wartenden Dihydro-diendialdehyd XI ergeben müßte. Letzterer konnte jedoch nicht gefaßt werden.

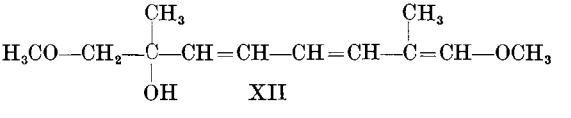


X

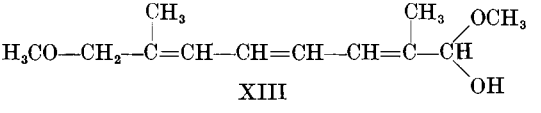


XI

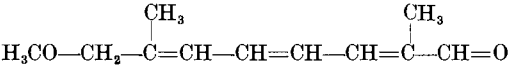
Es war von vornherein zu erwarten, daß sich bei der Dehydratisierung von IX auch ein C_{10}-Monoaldehyd (XIV) bilden würde, da die gleichzeitige Ablösung von 2 Mol Wasser aus dem Diendiol nur in geringem Umfange vor sich gehen dürfte. Nach Herausnahme eines Mols Wasser kann sich der entstandene Oxyenoläther XII zum Halbacetal XIII umlagern, aus dem ein C_{10}-Trienmonoaldehyd (XIV) resultieren müßte.



XII



XIII



XIV

Die Dehydratisierung wurde zunächst am *cis*-Diendiol IX mit p-Toluolsulfosäure durchgeführt. Die Ausbeute an Aldehyd-Anteilen

betrug etwa 15% d. Th. Aus dem destillierten Wasserabspaltungsprodukt fiel ohne anschließende Enolätherspaltung bei Zugabe von Semicarbazidacetat das Semicarbazon des Monoaldehyds (XIV) sofort in der Kälte aus, so daß die Bildung dieses Aldehyds über die Zwischenstufen des Oxyenoläthers (XII) und des Halbacetals (XIII) als wahrscheinlich angenommen werden kann.

Die Destillation des Wasserabspaltungsproduktes ergab zu etwa 70% ein niedrig siedendes Vorlauföl, das nach den analytischen Daten im wesentlichen wahrscheinlich als Dihydrofuran-Derivat anzusprechen ist. Endlich wurde noch in sehr geringer Ausbeute der gesuchte *trans*-C_{10}-Triendialdehyd (VI) kristallin gewonnen. Wurden die Wasserabspaltungen am *trans*-Diendiol (IX) durchgeführt, lagen die Ausbeuten an Aldehydgemisch wesentlich höher. Mit p-Toluol-sulfosäure in siedendem Benzol ergab sich an Hand des UV-Spektrums im Rohprodukt eine Ausbeute von etwa 70% d. Th.

Bei den Dehydratisierungen am Di-*cis*-diendiol (IX) dürfte die Bildung des vermuteten Dihydrofuran-Derivats für die schlechten Aldehydausbeuten verantwortlich sein. Aus der sorgfältigen chromatographischen Auftrennung resultierten hier fast ohne Vorlauf der Trien-monoaldehyd (XIV) und wieder in geringen Mengen der *trans*-Trien-dialdehyd (VI). — Der reine Trien-monoaldehyd (XIV) dürfte in Anlehnung an den kristallinen β-C_{19}-Aldehyd eine Extinktion von etwa 50000 besitzen.

Die unterschiedlichen Löslichkeiten der Semicarbazone eignen sich vorzüglich zum spektralen Nachweis beider Aldehyde (VI und XIV) nebeneinander. Mittels eines Extraktors löst man durch siedenden Alkohol das Monosemicarbazon heraus, während das Disemicarbazon als Rückstand verbleibt.

Die Bildung des Trien-dialdehyds (VI) kam zunächst überraschend. Voraussetzung hierzu ist die gleichzeitige Herausnahme von 2 Mol Wasser aus dem Dien-dioläther (IX). Dabei muß zunächst der Dihydro-diendialdehyd (XI) entstehen, der schließlich unter Eliminierung von zwei Wasserstoff-Atomen in den Trien-dialdehyd VI übergeht.

An Dihydro-carotinoiden, deren Wasserstoff-Atome endständig analog denen des C_{10}-Dihydro-dialdehyds (XI) sitzen, hatten schon R. Kuhn und H. Brockmann[11]) mit organischen Basen und Luft Dehydrierungen zu den entsprechenden durchkonjugierten Carotinoiden durchgeführt.

[11]) Z. B. Ber. dtsch. chem. Ges. **66**, 832, 1324 (1933); Liebigs Ann. Chem. **516**, 113, 124 (1935).

Beschreibung der Versuche

2,7-Dimethyl-octa-2,6-dien-1,8-disäuremethylester (II)

Zu 30 g frisch bereitetem Zink-Kupfer-Paar wurden in 25 ccm Tetrahydrofuran bei 80° (Bad) innerhalb 65 Min. unter Rühren 70 g (48 ccm) γ-Bromtiglinsäure-methylester in 50 ccm abs. Tetrahydrofuran zugetropft. Zunächst wurden etwa 2 ccm der Bromesterlösung zugegeben, und nachdem die Wurtzsche Reaktion eingesetzt hatte, was an der Trübung der Lösung und am stärkeren Rückfluß zu erkennen war, das Zutropfen so fortgesetzt, daß die Reaktion in Gang blieb. Anschließend wurde unter Rühren noch 90 Min. bei 80° gehalten und dann abkühlen gelassen. Mit Wasser, dem etwas verd. Schwefelsäure zugesetzt war, wurde dann zerlegt, abfiltriert, mit Äther dreimal extrahiert, die ätherische Phase mit Bicarbonatlösung neutralisiert, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Nach Abdampfen des Äthers blieben 32,6 g eines gelbbraunen leichtbeweglichen Öls zurück (80% d. Th.). Eine Brombestimmung nach Baubigny ergab einen Bromgehalt von 0,78%. Unter Zusatz einer guten Spatelspitze geschmolzenen Kaliumacetats wurde das Rohprodukt im Hochvakuum destilliert.

Fraktion I 78—89° 0,008—0,02 Torr 11,9 g } 14,6 g, 36% d. Th.
Fraktion II 98—107° 2,7 g }

$\varepsilon_{217,5}$ = 15000 (in Methanol).

$C_{12}H_{18}O_4$ (226,3) Ber. C 63,69 H 8,02 OCH_3 27,30
Gef. » 63,33 » 7,94 » 26,02

Bromierung des Dien-diesters

15,5 g Dien-diester (II) wurden in 100 ccm abs. CCl_4 gelöst und mit 14,2 g N-Bromsuccinimid und etwa 200 mg Benzoylperoxyd durch Belichtung mit einer 500-Watt-Lampe 12 Stunden im Sieden gehalten. Nach Abkühlen wurden etwa 4 ccm Petroläther zugegeben und das Gemisch 1 Stunde im Eisschrank belassen. Vom Succinimid wurde abgesaugt, mit CCl_4 mehrmals nachgewaschen und das Lösungsmittel abgedampft. Es wurden 19,6 g eines schwerflüssigen goldgelben Öls erhalten (81% d. Th.).

Auf eine weitere Reinigung wurde verzichtet, da sich das Bromierungsprodukt bei der Destillation zersetzte. Eine mit einer kleineren Menge durchgeführte Kugelrohrdestillation ergab wenige Tropfen einer Fraktion (60—64°/0,0005) als hellgelbes, leichtes Öl. Brombestimmung nach Baubigny: 26,8 Br; Ber. 26,2 Br.

ε_{217} = 17000 (in Methanol).

trans-2,7-Dimethyl-octa-2,4,6-trien-1,8-disäuremethylester (IV)

19,6 g Bromierungsprodukt wurden in 100 ccm 2,4,6-Collidin, das 4% 3,5-Lutidin enthielt, unter Stickstoff 1 Stunde auf 140° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde vom ausgeschiedenen Collidin-hydrobromid abgesaugt, in Äther aufgenommen, die Base mit 10-proc. Schwefelsäure herausgewaschen, mit Bicarbonatlösung und dann mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers und Entgasen an der Wasserstrahl- und dann an der Ölpumpe wurde das rotbraune Öl unter Stickstoff stehengelassen. Schon bald begannen sich Kristalle zu bilden. Nach zwei Tagen wurden 630 mg Rohkristalle abgesaugt. Die leicht gelbgefärbten hexagonalen Prismen wurden aus Cyclohexan umkristallisiert und hierbei lange prismatische Nadeln erhalten.

Nach längerem Stehen kristallisierten aus der Mutterlauge noch weitere 220 mg. Schmp. 138,5—139,5°; $\varepsilon_{317} = 53500$ (in Methanol).

$\varepsilon_{321,5} = 53000$; $\varepsilon_{337} = 43000$ (in Chloroform).

$C_{12}H_{16}O_4$ (224,3)	Ber.	C 64,27	H 7,19	OCH_3 27,68
	Gef.	» 64,42	» 7,13	» 26,83

trans-2,7-Dimethyl-octa-2,4,6-trien-1,8-disäure

200 mg Trien-diester (IV) wurden in 50 ccm 5-proc. methanolischer Natronlauge 4 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit 10-proc. Schwefelsäure angesäuert, die ausgefallene Säure abfiltriert und mit viel Wasser gewaschen. Die Säure wurde längere Zeit bis zur Lösung in Methanol gekocht und daraus umkristallisiert. Der Schmelzpunkt konnte nicht exakt festgestellt werden; bei etwa 250° trat Zersetzung ein.

$\varepsilon_{315,5} = 48000$ (in Methanol).

$C_{10}H_{12}O_4$ (196,2)	Ber.	C 61,25	H 6,13
	Gef.	» 60,83	» 6,14

trans-2,7-Dimethyl-octa-2,4,6-trien-1,8-diol (V)

1 g Lithiumaluminiumhydrid wurde fein gepulvert und durch 15 Min. Erwärmen am Rückfluß in 70 ccm abs. Äther gelöst. Nach Dekantieren wurde der Gehalt der Lösung zu 10,4 mg $LiAlH_4$/ccm ermittelt. Unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 40 ccm dieser Lösung im Eis-Kochsalzbad auf —15° gekühlt und hierzu innerhalb 3 Min. 309 mg Trien-diester in 50 ccm abs. Äther zugegeben. Dabei stieg die Temperatur im Reaktionsgefäß bis auf —7° an. 7 Min. wurde weiter gerührt und dann Methanol zugegeben bis alles $LiAlH_4$ zerlegt war. Anschließend wurde mit gesättigter Ammonchloridlösung zersetzt, bis die anfangs grüne Färbung der Lösung in farblos umschlug. Dann wurde unter Stickstoff filtriert und mit Wasser neutral gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde der Äther unter Stickstoff abgedampft. Es blieb ein mikrokristallines weißes Produkt zurück, 188 mg = 82%.

$\varepsilon_{271} = 36100$; $\varepsilon_{281} = 48600$; $\varepsilon_{293} = 38400$ (in Methanol).

Roh-Schmp. 92—95°.

trans-2,7-Dimethyl-octa-2,4,6-trien-1,8-dial (VI)

150 mg rohes Triendiol (V) wurden in 120 ccm Aceton mit 3 g MnO_2 bei Zimmertemp. 2 Stunden unter Stickstoff geschüttelt. Vom MnO_2 wurde abfiltriert und das Aceton unter Stickstoff abgedampft. Es verblieben 137 mg eines in gelben Nadeln kristallisierenden Rückstandes, entspr. 94% d. Th. In wenig Methylenchlorid wurde gelöst und Äther bis zur ersten Trübung zugespritzt. Im Eisschrank bildeten sich dann feine gelbe Nädelchen aus.

Schmp. 161°, $\varepsilon_{328} = 52200$; $\varepsilon_{341} = 51000$ (in Methanol).

Der Mischschmp. mit dem auf anderem Wege dargestellten Triendial vom Schmp. 161° zeigte keine Depression.

$C_{10}H_{12}O_2$ (164,2)	Ber.	C 73,14	H 7,37
	Gef.	» 72,72	» 7,42

Disemicarbazon. 100 mg Triendial (VI) wurden in Äthanol gelöst und mit 5 ccm einer Semicarbazidlösung 2 Stunden gekocht. Nach dem Abkühlen wurden die gebildeten gelben Nädelchen abgesaugt und 30 Min. mit Methanol ausgekocht. Da das Disemicarbazon sehr schwer löslich ist, konnte es nicht umkristallisiert

werden. Aus dem gleichen Grunde gelang es auch nicht, das UV-Absorptionsspektrum quantitativ aufzunehmen.

λ_{max}: 352 mμ; 370 mμ (Hauptmaximum); 392 mμ (in Methanol).

$C_{12}H_{18}O_2N_6$ (278,3)	Ber. C 51,78	H 6,52	N 30,20
	Gef. » 50,80	» 6,71	» 28,82

C_{10}-Diin-diol (VIII)

A. Eine Lösung von 25 g 4-Methoxy-3-methyl-butin-1-ol-3 (VII) in 20 ccm Äthanol wurde innerhalb von etwa 30 Min. zu einer Mischung von 50 g Kupfer-I-chlorid, 80 g Ammonchlorid sowie 1 ccm Salzsäure und 400 ccm Wasser getropft unter gleichzeitigem Durchsaugen eines langsamen Luftstromes bei 0°. Anschließend wurde noch weitere 20 Stunden Luft durch das Gemisch gesaugt. Etwa alle drei Stunden wurden 20 ccm Äthanol zugesetzt. (Das Kupfer-I-chlorid war kurz vor Beginn der Reaktion 5 Min. mit Wasserdampf behandelt worden.)

Die schwarzgrüne Lösung, auf der eine dünne gelbe Ölschicht schwamm, wurde mindestens sechsmal mit je 100 ccm Äther ausgezogen. Die schwachgrünen ätherischen Auszüge wurden vereinigt und mit wasserfreiem Natriumsulfat versetzt, wobei der größte Teil Kupfer-I-chlorid, der im Äther gelöst war, ausfiel. Zur Entfernung der Restmengen des Kupfersalzes wurde die ätherische Lösung mit 50 ccm Ammonchloridlösung gut gewaschen, anschließend mit 50 ccm Bicarbonatlösung. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wurde der Äther abgedampft. Ausbeute 21,8 g gelbbraunes Öl.

Das Öl wurde bei 0,005 Torr im Kugelrohr destilliert.

Sdp. 115—125°	Sdp. 125—140°
$\varepsilon_{230{,}5} = 377$	$\varepsilon_{230} = 318$
$\varepsilon_{243{,}5} = 410$	$\varepsilon_{243} = 380$
$\varepsilon_{256} = 248$	$\varepsilon_{256} = 212$

Gesamtausbeute 20,4 g eines schwach gelb-grünlichen zähen Öles. 2 akt. H-Atome (98,6% Methan).

B. In einem zweiten Ansatz mit 30 g VII, 100 g Kupfer-I-chlorid, 160 g Ammonchlorid, 1 ccm konz. Salzsäure, 425 ccm Wasser, wurde 4 Stunden bei 55° Luft durchgesaugt und dann noch 2 Stunden bis zum Abkühlen. Ausbeute 26,5 g rotbraunes, zähes Öl.

Nach zweimaliger Kugelrohrdestillation (Hauptmenge bei 145°/0,002) betrug die Ausbeute 22,8 g hellgelbes, zähes Öl.

Partielle Hydrierungen des C_{10}-*Diindiols* (VIII)

A. *cis-C_{10}-Diendiol* (IX)

1. Mit 4-proc. Pd-Kohle, chinolinvergiftet

43,5 g C_{10}-Diindiol (VIII), redestilliert, wurden in 200 ccm Methanol gelöst und mit 13,0 g Pd-Katalysator versetzt. Ber. 9,48 l H_2, aufgen. 9,58 l, Zeit 48 Min. — Die Hydrierkurve war eine Gerade. Der Katalysator wurde abfiltriert und gut mit Äther nachgewaschen. Die ätherisch-methanolische Lösung wurde mit Wasser verdünnt, ausgeäthert und die vereinigten ätherischen Phasen mit 10-proc. Schwefelsäure chinolinfrei, und mit Natriumbicarbonatlösung neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther abgedampft. Ausbeute 39,3 g gelbbraunes Öl, 30% d. Th. $\varepsilon_{235} = 6900$.

Das Waschen mit Schwefelsäure und die Neutralisation muß schnell erfolgen, da sonst leicht Wasserabspaltungsprodukte mit $\lambda_{max} = 326$ mμ auftreten.

2. Mit $Pd/CaCO_3$, bleivergiftet

33,3 g C_{10}-Diindiol (VIII), redestilliert (Hauptmenge bei 2. Destillation, Sdp. 140—142°/0,002) wurden in 120 ccm abs. Benzol gelöst und mit 35 g Pd-Katalysator nach Lindlar versetzt. Ber. 7,26 l H_2, Gef. 7,25 l; Zeit 41 Min.; Hydrierkurve biegt gegen Ende ab. Nach Abfiltrieren vom Katalysator und Nachwaschen mit Äther wurden die Lösungsmittel abgedampft. Ausbeute 34 g braunes Öl. $\varepsilon_{234} = 7800$.

B. trans-C_{10}-Diendiol (IX)

14,3 g (1 Mol) C_{10}-Diindiol (VIII) wurden in 75 ccm abs. Äther gelöst und eine Lösung von 9 g $LiAlH_4$ (3 Mol) in 450 ccm abs. Äther in 1 Stunde bei 0° zugetropft und 15 Stunden am Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde mit Methanol bei —5° vorsichtig überschüssiges $LiAlH_4$ zersetzt und dann soviel gesättigte Ammonchloridlösung hinzugefügt, daß keine wäßrige Phase auftrat. Vom Rückstand wurde abgesaugt, derselbe mit Äther nachgewaschen, die ätherische Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther abgedampft. Das gelbe Öl wurde mit wenig Äther versetzt und bei —18° 8,62 g des *trans*-Diendiols in weißen Nadeln zur Kristallisation gebracht (60% d. Th.). Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Äther lag der Schmp. bei 103—105°; $\varepsilon_{230} = 32600$.

$C_{12}H_{22}O_4$ (230,3)	Ber.	C 62,55	H 9,63	OCH_3 27,0
	Gef.	» 62,36	» 9,45	» 26,3

Wasserabspaltungen aus *cis*- und *trans*-C_{10}-Diol (IX) zu den C_{10}-Aldehyden XIV und VI

A. 1. C_{10}-Monoaldehyd (XIV) aus *cis*-C_{10}-Diendiol (IX) mit p-Toluolsulfosäure

16,4 g IX wurden in 100 ccm Toluol gelöst und zur siedenden Lösung 0,5 g p-Toluolsulfosäure in 50 ccm sied. Toluol gegeben. Die Lösung verfärbte sich nach Zugabe sofort dunkelrot. Nach 6 Min. Sieden wurde abgekühlt, neutral gewaschen und das Lösungsmittel i. V. abgedampft. Ausbeute 12,6 g dunkelrotes Öl. $\varepsilon_{326} = 10700$. Das Öl enthielt etwa 20% Aldehyd.

8 g Öl wurden bei 0,01 Torr destilliert.

1. Fraktion 58—63°, 5 g; 2. Fraktion 65—91°, 1 g; 3. Fraktion 91—114°, 0,8 g.

Die 3. Fraktion enthielt C_{10}-Monoaldehyd; $\varepsilon_{326} = 26700$, Carr-Price-Reaktion gelb.

Ausbeute an C_{10}-Monoaldehyd ~ 3% d. Th., bezogen auf C_{10}-Diindiol.

Ber. OCH_3 17,22, Gef. OCH_3 18,1.

Semicarbazon. 780 mg Öl der 3. Fraktion wurden in 10 ccm Äthanol gelöst und mit 700 mg Semicarbazid-chlorhydrat und 700 mg Natriumacetat in 10 ccm Wasser versetzt. Es entstand sofort ein Kristallbrei, der nach 2-stünd. Stehen abgesaugt und mehrfach aus Alkohol/Wasser umkristallisiert wurde.

Ausbeute 48,5% d. Th.; Schmp. 194°; $\varepsilon_{330} = 70000$; $\varepsilon_{342} = 63500$.

$C_{12}H_{19}O_2N_3$ (237,3)	Ber.	C 60,74	H 8,07	N 17,71
	Gef.	» 60,46	» 8,05	» 17,29

Der Vorlauf des C_{10}-Monoaldehyds. Die 1. Fraktion (55—60°) wurde nochmals bei 16 Torr destilliert. Das Öl ging zwischen 132 und 135° über. Die Fraktion 132,5—133,5° wurde für die Analysen verwendet. Mol-Gew. 213,2. Es konnte kein akt. Wasserstoff nachgewiesen werden. Perhydrierung: 417,9 mg Vorlauf wurden mit 50,2 mg PtO_2 in 25 ccm Eisessig hydriert.

Ber. für 2 F 88,3 ccm H_2; gef. 92 ccm H_2. UV-Absorption $\varepsilon_{220,\ 230,\ 240}$ = 710, 340, 256 in Methanol (ber. für das Mol-Gew. 212).

$C_{12}H_{20}O_3$ (212,3)	Ber.	C 67,8	H 9,5	OCH_3 28,0
	Gef.	» 67,29	» 9,9	» 25,8
$C_{12}H_{22}O_3$ (214,3)	Ber.	C 67,2	H 10,3	

2. Wasserabspaltung aus *cis*-C_{10}-Diendiol (IX) mit verd. Schwefelsäure

1,6 g Diol (IX) wurden in 50 ccm Äthanol gelöst, mit 1 ccm 20-proc. Schwefelsäure versetzt und 15 Min. am Rückfluß erhitzt. Die rotbraune Lösung wurde mit Wasser verdünnt und wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute 1,3 g rotes Öl; ε_{328} = 9100.

Das rote Öl wurde in 50 ccm Alkohol gelöst und mit Semicarbazid-Lösung (100% Überschuß) 20 Min. am Rückfluß erhitzt. Nach 3 Stunden Stehen bei —15° wurde der rote Niederschlag abfiltriert und im Extraktor 90 Min. mit siedendem Alkohol ausgezogen. Das C_{10}-Monoaldehyd-semicarbazon von XIV geht in Lösung, während das *trans*-C_{10}-Triendial-disemicarbazon von VI in der Extraktionshülse verbleibt.

Neben den Maxima des Disemicarbazons findet man noch ein ausgeprägtes Maximum bei ~ 230 mμ, das unter Vorbehalt auf das Disemicarbazon des Dihydro-C_{10}-dialdehyds zuträfe.

Chromotographische Auftrennung des Aldehyd-Gemisches

Nach destillativer Abtrennung des Vorlaufs aus einem Roh-Aldehyd-Gemisch wurden 4,6 g eines roten Öls, ε_{326} = 12500, über Al_2O_3 (Akt. I—II) chromatographiert (30 × 3 cm). Das rote Öl wurde in Petroläther, 40—50°, mit 10% Benzolzusatz gelöst und auf die Säule gegeben. Zunächst wurden mit Petroläther 0,3 g eines hellgelben leichtflüssigen Öls gewonnen, ε_{326} = 1700. Durch Zusatz von Benzol bis zu 50% wurde der Monoaldehyd (XIV), der mit 30% Benzolzusatz am saubersten läuft, mit 7 l Benzol/Petroläther-Gemisch herausgewaschen, ε_{327} = 27200.

Auf Zusatz von 60—70% Benzol zum Petroläther wurden nach Abdampfen des Lösungsmittels 3 mg *trans*-C_{10}-Trien-dialdehyd VI in gelben Nadeln erhalten.

B. Wasserabspaltung aus *trans*-C_{10}-Diendiol (IX)

2,97 g krist. Diol (IX) wurden in 200 ccm Benzol gelöst und zur siedenden Lösung etwa 150 mg p-Toluolsulfosäure gegeben. Die Lösung siedete sofort heftig auf, es begann azeotrop Wasser abzudestillieren. Nach 3 Min. verfärbte sich die Lösung braun. Nach insgesamt 10 Min. Sieden wurde abgebrochen und die fast schwarze Lösung wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute 2,3 g rotes Öl, ε_{327} = 34900; 70% d. Th. an Aldehyd-Gemisch.

Das rote Öl wurde in der üblichen Weise chromatographiert und ergab 700 mg C_{10}-Monoaldehyd (XIV), ε_{326} = 34200, und 10 mg C_{10}-Dialdehyd (VI). Dieser wurde aus Methanol mehrfach umkristallisiert. Die Kristalle sind ganz feine, schwach grünstichige Nadeln, Schmp. 161°.

Der Mischschmp. mit einem authentischen Präparat zeigte mit 161,5° keine Depression. Das UV-Absorptionsspektrum war mit dem des Vergleichspräparats identisch: ε_{328} = 52600; ε_{341} = 50600.

Mitteilungen aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut
der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 24. Oktober 1953)

Über Darstellung und Eigenschaften von Alkyl-hydro-polysulfiden

Von *Horst Böhme* und *Gerwalt Zinner*

(Mit 2 Figuren im Text)

Durch Umsetzung der kürzlich erstmals beschriebenen Acyl-schwefel-chloride (I)[1]) mit Mercaptanen erhält man Alkyl- bzw. Aryl-acyl-disulfide (II), deren Solvolyse zu den bisher nicht bekannten Alkyl- bzw. Aryl-hydro-disulfiden (III) führen sollte.

$$\underset{\text{I}}{CH_3{-}CO{-}S{-}Cl} + R{-}SH \longrightarrow \underset{\text{II}}{CH_3{-}CO{-}S{-}S{-}R} \longrightarrow \underset{\text{III}}{R{-}S{-}S{-}H}$$

Wir haben zunächst am Beispiel einiger Alkyl-acetyl-disulfide die Geschwindigkeit der durch Chlorwasserstoff katalysierten Alkoholysen bestimmt durch jodometrische Titration des frei werdenden Reduktionsäquivalentes und dabei die in Fig. 1 wiedergegebenen Kurven erhalten. Anschließend wurde die Alkoholyse unter den gleichen Bedingungen präparativ durchgeführt, wobei die Aufarbeitung unter Stickstoff erfolgte, um Oxydationen durch Luftsauerstoff auszuschalten. Ausgehend von Benzyl-acetyl-disulfid ließ sich das im Hochvakuum unzersetzt destillierbare Benzyl-hydro-disulfid (IV) isolieren, das bei höherer Temperatur — z. B. bei der Destillation im Wasserstrahlvakuum — unter Schwefelabscheidung in Benzylmercaptan (V) übergeht. Durch Jod wird Benzyl-hydro-disulfid zum kristallinen Dibenzyl-tetrasulfid (VI) oxydiert, einer früher bereits auf anderem Wege erhaltenen Verbindung[2]), die bei der Destillation — auch im Hochvakuum — unter Schwefelabscheidung und Bildung des gleichfalls kristallinen Dibenzyl-trisulfids (VII) zerfällt.

$$\underset{\text{IV}}{C_6H_5{-}CH_2{-}S_2{-}H} \longrightarrow \underset{\text{V}}{C_6H_5{-}CH_2{-}SH} + S$$

$$\underset{\text{VI}}{C_6H_5{-}CH_2{-}S_4{-}CH_2{-}C_6H_5} \longrightarrow \underset{\text{VII}}{C_6H_5{-}CH_2{-}S_3{-}CH_2{-}C_6H_5} + S$$

[1]) H. Böhme u. M. Clement, Liebigs Ann. Chem. **576**, 61 (1952).
[2]) J. A. Smythe u. A. Forster, J. chem. Soc. [London] **1910**, 1195.

In ähnlicher Weise wurde aus Äthyl-acetyl-disulfid (II; $R=C_2H_5$) Äthyl-hydro-disulfid (VIII; $R=C_2H_5$) gewonnen, das sich unter Atmosphärendruck unzersetzt destillieren ließ und durch Oxydation mit Jod in Diäthyl-tetrasulfid (IX; $R=C_2H_5$)[3]) überging. Methyl-hydro-disulfid (VIII; $R=CH_3$) war hingegen recht unbeständig; durch Destillation aus einer mit Chlorwasserstoff durchgespülten Quarzapparatur, deren Schliffe mit öliger Phosphorsäure gedichtet waren, gelang seine Reindarstellung, wie die analytischen Befunde sowie die Überführung mit Jod in das i. V. unzersetzt destillierbare Dimethyl-tetrasulfid (IX; $R=CH_3$)[4]) zeigte. Methyl-hydro-disulfid zerfällt beim Stehenlassen bereits bei Zimmertemperatur unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff und Bildung des im Wasserstrahlvakuum unzersetzt destillierbaren Dimethyltrisulfinds (X; $R=CH_3$)[5]).

$$\underset{\text{X}}{R{-}S_3{-}R} + H_2S \quad \longleftarrow \quad \underset{\text{VIII}}{R{-}S_2{-}H} \quad \longrightarrow \quad \underset{\text{IX}}{R{-}S_4{-}R}$$

Aus den durch Umsetzung von Acyl-dischwefel-chloriden (XI)[1]) und Mercaptanen erhältlichen Alkyl-acyl-trisulfiden (XII) wurden durch analoge Solvolysen anschließend Alkyl-hydro-trisulfide (XIII) dargestellt.

$$\underset{\text{XI}}{CH_3{-}CO{-}S_2{-}Cl} + R{-}SH \longrightarrow \underset{\text{XII}}{CH_3{-}CO{-}S_3{-}R} \longrightarrow \underset{\text{XIII}}{R{-}S_3{-}H}$$

Zunächst durchgeführte kinetische Messungen lehrten, daß die Reaktion in ähnlicher Weise wie bei den Disulfiden abläuft (Fig. 2). Allerdings sind hier bereits schon frühzeitig Abweichungen vom Reaktionsverlauf nach der I. Ordnung festzustellen, die bei den Disulfiden erst am Ende der Umsetzung auftreten — besonders deutlich, wie auch Fig. 1 zeigt, beim Methyl-acetyl-disulfid — und ihren Grund in der diskutierten Bildung von Dialkyl-trisulfiden (X) haben dürften, die unter Schwefelwasserstoff-Abspaltung verläuft[6]). Die Alkyl-hydro-trisulfide (XIII) scheinen also noch leichter Schwefelwasserstoff abzuspalten, weshalb wir ihre Isolierung und alle analytischen Arbeiten grundsätzlich in Quarzgeräten durchführten.

[3]) Es sei dahingestellt, wie weit die hier beschriebenen Produkte identisch sind mit den früher auf anderen Wegen gewonnenen (z. B. G. R. Levi u. A. Baroni, Atti Accad. naz. Lincei, Rend., [6] **9**, 777 (1929), A. Baroni, ebenda [6], **11**, 905 (1930), G. F. Bloomfield, J. Soc. chem. Ind. **67**, 14 (1948), E. H. Farmer u. F. W. Shipley, J. chem. Soc. [London] **1947**, 1519), für die zum Teil andere physikalische Eigenschaften angegeben sind.

[4]) R. C. Fuson u. Mitarb., J. org. Chemistry **11**, 487 (1946).

[5]) P. Klason, Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 3414 (1887).

[6]) Bei der von uns gewählten Versuchsanordnung konnte Schwefelwasserstoff entweichen und wurde damit bei der Titration nur unvollständig erfaßt.

Es gelang auf diese Weise durch Solvolyse von Benzyl-acetyl-trisulfid (XII; $R=C_7H_7$) das im Hochvakuum destillierbare Benzyl-hydro-trisulfid (XIII; $R=C_7H_7$) zu gewinnen, das bei der Oxydation mit Jodlösung ein nicht kristallisierendes und nicht unzersetzt destillierbares gelbes Öl lieferte, dessen Analysendaten auf Dibenzyl-hexasulfid (XIV; $R=C_7H_7$)[7]) stimmten. Benzyl-hydro-trisulfid spaltet bei Zimmertemperatur Schwefelwasserstoff ab; hierauf dürfte es zurückzuführen sein, daß man bei seiner Destillation ein nicht kristallisierendes, gelb gefärbtes Öl als Destillationsrückstand erhält, dessen Analysendaten gut auf Dibenzyl-pentasulfid (XV; $R=C_7H_7$) stimmten[8]). Bei der Destillation im Hochvakuum zerfällt diese Verbindung in ähnlicher Weise, wie bereits beim Dibenzyl-tetrasulfid erwähnt, unter Schwefelabscheidung, und man erhält das kristalline Dibenzyl-trisulfid (VII).

$$\underset{\text{XV}}{R{-}S_5{-}R} + H_2S \longleftarrow \underset{\text{XIII}}{R{-}S_3{-}H} \longrightarrow \underset{\text{XIV}}{R{-}S_6{-}R}$$

Das durch Solvolyse vom Methyl-acetyl-trisulfid (XII; $R=CH_3$) gewonnene Methyl-hydro-trisulfid (XIII; $R=CH_3$) war überraschenderweise beständiger als das entsprechende Disulfid. Der bei der Destillation unter 20 Torr hinterbleibende Rückstand war im Hochvakuum unzersetzt destillierbares Dimethyl-pentasulfid (XV; $R=CH_3$), das durch Abspaltung von Schwefelwasserstoff entstanden war. Das durch Oxydation von Methyl-hydro-trisulfid mit Jod erhaltene Dimethyl-hexasulfid (XIV; $R=CH_3$) ließ sich gleichfalls im Hochvakuum destillieren, allerdings trat hierbei zum Teil Schwefelabscheidung ein, so daß bei mehrfach wiederholter Destillation schließlich Dimethyl-penta-sulfid (XV; $R=CH_3$) erhalten wurde.

Aus Äthyl-acetyl-trisulfid (XII; $R=C_2H_5$) ließ sich durch Alkoholyse schließlich Äthyl-hydro-trisulfid gewinnen. Auch hier wurde als Nebenprodukt das durch Schwefelwasserstoff-Abspaltung entstandene Diäthyl-pentasulfid isoliert. Durch Oxydation des Trisulfids mit Jod entstand Diäthyl-hexasulfid, das in ähnlicher Weise wie die analoge Methyl-Verbindung bei der Hochvakuumdestillation zum Teil unter Schwefelabscheidung zerfällt.

Versuche, durch Solvolyse von Phenyl-acetyl-disulfid (II; $R=C_6H_5$) zum Phenyl-hydro-disulfid zu gelangen, brachten bisher keinen Erfolg. Kinetische

[7]) Wie weit die von P. P. Patel, J. Sengupta u. G. C. Chakravarti, J. Indian, Inst. Sci. A **13**, 73 (1930) auf anderem Wege gewonnenen, z. T. rotbraun gefärbten Dialkyl-hexasulfide mit den unsrigen identisch sind, sei dahingestellt.

[8]) Über die Identität dieser Verbindung mit dem von J. S. Thomas und R. W. Riding, J. chem. Soc. [London] **1924**, 2214 auf anderem Wege erhaltenen Pentasulfid können Aussagen nicht gemacht werden.

Messungen (Fig. 1) zeigen, daß die Solvolyse langsamer erfolgt als bei den aliphatischen Verbindungen; der aromatische Rest scheint also eine stabilisierende Wirkung auf die Acyl-Schwefel-Bindung auszuüben. Die präparativ durchgeführte Verseifung lieferte ein gelbes, nach Thiophenol riechendes Öl. Da auch durch Hochvakuum-Destillation nur Thiophenol zu isolieren war, wurde versucht, das ungereinigte Rohprodukt zu dem bereits bekannten Tetrasulfid (IX; $R=C_6H_5$) zu oxydieren; es wurde jedoch statt dessen ein Gemisch von Schwefel und Diphenyl-disulfid erhalten. Auch der Versuch, durch Umsetzung mit Keten zum Phenyl-acetyl-disulfid, also dem Ausgangsstoff, zurückzugelangen, verlief nicht eindeutig; es wurde im wesentlichen Phenyl-acetyl-sulfid isoliert, daneben allerdings eine etwas höher siedende Fraktion, deren Analysenwerte auf ein Gemisch von Acetyl-phenyl-sulfid und -disulfid hindeutete. In erster Phase dürfte somit Phenyl-hydro-disulfid entstanden sein, das aber alsbald unter Schwefelabscheidung in Thiophenol übergeht.

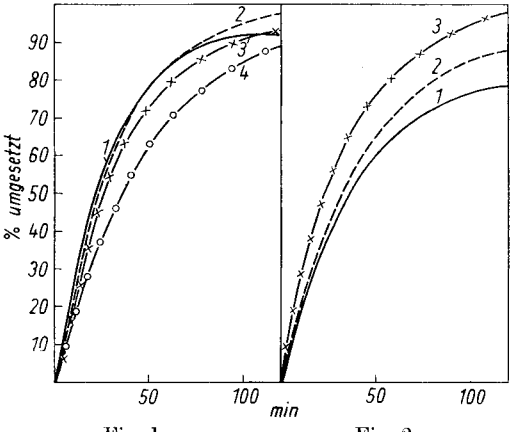


Fig. 1. Fig. 2

Alkoholyse 0,1-mol. Lösungen von

Acetyl-methyl-disulfid · - · - · Acetyl-methyl-trisulfid
Acetyl-aethyl-disulfid · · · · Acetyl-aethyl-trisulfid · · · · ·
Acetyl-benzyl-disulfid —×—× Acetyl-benzyl-trisulfid · ·×· ×
Acetyl-phenyl-disulfid ○—○

in abs. Äthanol mit 0,5-n-HCl bei 25°.

Dem „Fonds der Chemie" danken wir für die Mittel zur Beschaffung der erforderlichen Quarz-Apparatur, der Knapsack-Griesheim-AG. für die Überlassung von Chemikalien.

Beschreibung der Versuche

Benzyl-hydro-disulfid

Durch Umsetzung abs. ätherischer Lösungen von 12,4 g Benzylmercaptan und 11,0 g Acetyl-schwefel-chlorid bei 0 bis +5° in der früher beschriebenen Weise[1]) wurden 17,3 g (87% d. Th.) Benzyl-acetyl-disulfid erhalten. Farblose Kristalle, Schmp. 58—59° (aus Petroläther).

$C_9H_{10}OS_2$ (198,3)	Ber.	C 54,51	H 5,08	S 32,34
	Gef.	» 54,41	» 4,73	» 32,31

19,8 g Benzyl-acetyl-disulfid wurden mit 250 ccm abs. Alkohol auf +30° erwärmt, zur Durchmischung und Ausschaltung von Luftsauerstoff trockner Stickstoff durchgeleitet und sodann 50 ccm 5n-abs. äthanol. Salzsäure zugefügt, wobei der bis dahin ungelöste Teil des Benzyl-acetyl-disulfids allmählich in Lösung ging. Nach Ablauf von 2 Stunden wurden i. V. HCl, Äthanol und Essigester abgesaugt und der hinterbleibende Rückstand bei 0,01 Torr aus einem Luftbad von 67—70° destilliert. Farbloses Öl von eigenartig unangenehmem Geruch, $d_4^{20} = 1{,}1736$, $n_D^{20} = 1{,}625$, $MR_{gef.}$ 47,1, $MR_{ber.}$ 46,7[9]), Ausbeute 13,8 g (88% d. Th.).

$C_7H_8S_2$ (156,3)	Ber.	C 53,80	H 5,16	S 41,04
	Gef.	» 53,81	» 5,08	» 39,95

0,121 g Subst.: Ber. 7,75 ccm 0,1n-J; Gef. 7,79 ccm.

Dibenzyl-tetrasulfid

3,2 g Benzyl-hydrogen-disulfid wurden in 25 ccm Methanol gelöst und mit einer Lösung von 2,6 g Jod in 50 ccm Methanol tropfenweise unter Umschütteln versetzt. Nach Zusatz von 200 ccm Wasser wurde mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Schicht mit Natriumthiosulfat-Lösung bis zur Entfärbung und anschließend mit Wasser gewaschen, sowie über Natriumsulfat getrocknet. Das nach Absaugen des Äthers hinterbleibende hellgelbe Öl erstarrte bald. Farblose Kristalle, Schmp. 54° (aus Äthanol)[2]), Ausbeute 2,6 g (84% d. Th.).

$C_{14}H_{14}S_4$ (310,5)	Ber.	C 54,15	H 4,55	S 41,30
	Gef.	» 53,68	» 4,28	» 41,56

Wurden 1,5 g Subst. im Hochvakuum destilliert, so gingen bei 0,01 Torr aus einem Luftbad von 160—165° 0,52 g (38% d. Th.) Dibenzyl-trisulfid als hellgelbes, bei der Aufbewahrung erstarrendes Öl über. Farblose Kristalle, Schmp. 49° (aus Äthanol)[2]), n_D^{50} 1,6450.

$C_{14}H_{14}S_3$ (278,4)	Ber.	C 60,39	H 5,07	S 34,54
	Gef.	» 60,05	» 4,74	» 34,86

Äthyl-hydro-disulfid

Eine Lösung von 13,6 g Äthyl-acetyl-disulfid[1]) in 100 ccm Methanol wurde unter Durchleiten von trocknem Stickstoff auf +30° erwärmt, nach 10 Min. wurden 50 ccm 6n-Salzsäure zugefügt. Nach Ablauf einer Stunde wurde mit 500 ccm Wasser versetzt, das sich unten abscheidende, fast farblose Öl abgetrennt, über Calciumchlorid getrocknet und destilliert. Farblose, ölige Flüssigkeit von äußerst widerwärtigem Geruch, Sdp. 110—112°, n_D^{20} 1,530, Ausbeute 6,1 g (65% d. Th.).

$C_2H_6S_2$ (94,2)	Ber.	C 25,50	H 6,42
	Gef.	» 25,90	» 6,28

91,3 mg Subst. Ber. 9,68 ccm 0,1n-J; Gef. 9,60 ccm.

Diäthyl-tetrasulfid

Aus 1,9 g Äthyl-hydro-disulfid in 25 ccm Methanol und 2,5 g Jod in 50 ccm Methanol in der beschriebenen Weise. Hellgelbes Öl, das bei 0,01 Torr aus einem Luftbad von 63—66° zu destillieren ist[3]). n_D^{20} 1,6246, Ausbeute 1,6 g (86% d. Th.).

$C_4H_{10}S_4$ (186,4)	Ber.	C 25,78	H 5,41	S 68,81
	Gef.	» 25,39	» 5,52	» 69,12

[9]) A. J. Vogel, J. chem. Soc. [London] **1948**, 1842.

Methyl-hydro-disulfid

Durch Umsetzung abs. äther. Lösungen von 7,5 g Methyl-mercaptan und 11,0 g Acetyl-schwefel-chlorid bei —15 bis —10° wurden 8,8 g (72% d. Th.) Methyl-acetyl-disulfid erhalten. Farbloses, widerwärtig riechendes und stark augenreizendes Öl, Sdp. 55—56°/12, d_4^{20} 1,1831, n_D^{20} 1,5353, $MR_{gef.}$ 32,1, $MR_{ber.}$ 32,0[9]).

$C_3H_6OS_2$ (122,2)	Ber.	C 29,48	H 4,95	S 52,47
	Gef.	» 29,19	» 4,81	» 52,17

Eine Lösung von 24,4 g Methyl-acetyl-disulfid in 150 ccm Methanol wurde unter Durchleiten von N_2 auf +25° erwärmt, nach 10 Min. wurden 50 ccm 6n-Salzsäure zugefügt. Nach 2-stündigem Stehenlassen wurde mit 750 ccm Wasser verdünnt, die sich absetzende ölige Flüssigkeit abgetrennt und in einem Quarzkolben über mit HCl vorbehandeltem Calciumchlorid getrocknet. Die erhaltenen 11,0 g (68% d. Th.) Rohprodukt enthielten, wie eine jodometrische Titration zeigte, nur etwa $^2/_3$ des gesuchten Hydro-disulfids. Es wurde anschließend aus einer vorher mit HCl durchspülten Quarzapparatur unter ständigem Durchleiten von N_2 fraktioniert. Beim Sdp. 78—82° gingen 5,2 g (33% d. Th.) Methyl-hydro-disulfid als fast farblose, ölige Flüssigkeit von kaum erträglichem Geruch und stark augenreizenden Eigenschaften über. n_D^{20} 1,5555.

Der hinterbleibende Rückstand wurde i. V. destilliert und erwies sich als Dimethyl-trisulfid[5]), Ausbeute 3,5 g, übelriechendes, gelbes Öl, vom Sdp. 62—63°/20.

$C_2H_6S_3$ (126,3)	Ber.	C 19,03	H 4,79	S 76,18
	Gef.	» 19,23	» 4,38	» 76,58

Das als erste Fraktion erhaltene Methyl-hydro-disulfid spaltet bereits bei Zimmertemperatur Schwefelwasserstoff ab und geht in Dimethyl-trisulfid über, wie aus Geruch und Analysenergebnissen zu erkennen ist.

Jodometrische Titration

1. Direkt nach der Destillation:
   43,2 mg Subst. Ber. 5,40 ccm 0,1n-J; Gef. 5,32 ccm.

2. 30 Min. nach der Destillation:
   116,0 mg Subst. Ber. 14,4 ccm 0,1n-J; Gef. 13,6 ccm.

Elementaranalyse

1. 30 Min. nach der Destillation:
   Gef. C 16,14 H 5,19

2. 150 Min. nach der Destillation:
   Gef. C 18,76 H 5,07
   CH_4S_2 (80,2) Ber. C 14.98 H 5,03.

Dimethyl-tetrasulfid

2,4 g Methyl-hydro-disulfid wurden unmittelbar nach der Destillation in 25 ccm Methanol gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 4,0 g Jod in 65 ccm Methanol versetzt. Nach Aufarbeiten in der beschriebenen Weise wurden 1,9 g (80% d. Th.) eines übelriechenden, gelben Öles vom Sdp. 83—84°/20, n_D^{20} 1,6640 erhalten[4]).

$C_2H_6S_4$ (158,3)	Ber.	C 15,18	H 3,82	S 81,00
	Gef.	» 15,17	» 3.85	» 80,70

Benzyl-hydro-trisulfid

Durch Umsetzung absol. äther. Lösungen von 12,4 g Benzylmercaptan und 14,5 g Acetyl-dischwefel-chlorid[1]) wurden 22,4 g (97% d. Th.) Benzyl-acetyl-trisulfid erhalten. Schwach gelblich gefärbtes Öl, das bei 0,01 Torr aus einem Luftbad von 120—130° destilliert, n_D^{20} 1,6366.

$C_9H_{10}OS_3$ (230,4)	Ber.	C 46,92	H 4,38	S 41,75
	Gef.	» 46,39	» 4,33	» 41,40

Eine Lösung von 11,5 g Benzyl-acetyl-trisulfid in 100 ccm abs. Äthanol wurde unter Durchleiten von N_2 auf +30° erwärmt und nach 10 Min. wurden 20 ccm 5n-abs. äthanol. Salzsäure zugefügt. Nach 1½ Stunden wurden i. V. HCl, Äthanol und Essigester abgesaugt und der Rückstand aus einer vorher mit HCl durchspülten Quarzapparatur destilliert, wobei aus einem Luftbad von 70—80° bei 0,01 Torr 3,8 g (40% d. Th.) einer fast farblosen, äußerst widerlich riechenden Flüssigkeit übergingen.

$C_7H_8S_3$ (188,3)	Ber.	C 44,65	H 4,28	S 51,07
	Gef.	» 44,65	» 3,94	» 50,18

96,4 mg Subst. Ber. 5,12 ccm 0,1n-J; Gef. 5,02 ccm.

Bei der Hochvakuum-Destillation verblieben 4,9 g eines gelben, schwach riechenden Öles, das auf Dibenzyl-pentasulfid[8]) stimmende Analysenwerte zeigte.

$C_{14}H_{14}S_5$ (342,6)	Ber.	C 49,08	H 4,12	S 46,80
	Gef.	» 49,07	H 4,23	» 46,42

Beim Destillieren dieses Rohproduktes erfolgte bei 200—210°/0,01 Zersetzung zu Dibenzyl-trisulfid, das sich im Kühler kondensierte, Schmp. 49°, im Mischschmp. mit einem Vergleichspräparat keine Depression.

Dibenzyl-hexasulfid

Aus 2,7 g Benzyl-hydro-trisulfid (Quarzkolben) in 50 ccm Methanol, dem vorher 5 Tropfen konz. Salzsäure zugefügt waren, und 2,0 g Jod in 25 ccm Methanol wurden 2,0 g (75% d. Th.) eines gelben, schwach riechenden Öles erhalten, das auch im Hochvakuum nicht unzersetzt destillierbar war[7]).

$C_{14}H_{14}S_6$ (374,6)	Ber.	C 44,88	H 3,77	S 51,35
	Gef.	» 44,00	» 3,76	» 50,40

Methyl-hydro-trisulfid

Durch Umsetzung abs. äther. Lösungen von 7,5 g Methylmercaptan und 14,5 g Acetyl-dischwefel-chlorid bei —15 bis —10° wurden 10,6 g (69% d. Th.) Methyl-acetyl-trisulfid als farbloses, widerwärtig riechendes, stark augenreizendes Öl erhalten, Sdp. 90—91°/11, d_4^{20} 1,2868, n_D^{20} 1,5973, $MR_{ger.}$ 40,8, $MR_{ber.}$ 39,9[9]).

$C_3H_6OS_3$ (154,3)	Ber.	C 23,36	H 3,92	S 62,35
	Gef.	» 22,78	» 3,90	» 61,49

60 ccm 2,5n-methanol. Salzsäure wurden unter Durchleiten von N_2 auf +30° erwärmt und tropfenweise eine Lösung von 16,0 g Methyl-acetyl-trisulfid in 50 ccm Methanol zugegeben. Nach 1½ Stunden wurde mit 800 ccm Wasser verdünnt, das sich abscheidende gelbe Öl sofort in Äther aufgenommen und im Quarzkolben über mit HCl vorbehandeltem Calciumchlorid getrocknet. Nach

Absaugen des Äthers wurde aus einer vorher mit HCl durchspülten Quarzapparatur unter N_2 destilliert. Farbloses Öl von kaum erträglichem Geruch, Sdp. 36°/20, Ausbeute 3,1 g (28% d. Th.).

CH_4S_3 (112,2)	Ber.	C 10,70	H 3,59	S 85,71
	Gef.	» 11,26	» 3,65	» 85,27

117,4 mg Subst. Ber. 10,46 ccm 0,1 n-J; Gef. 10,28 ccm.

Der Destillationsrückstand wurde anschließend aus der gleichen Apparatur bei 0,01 Torr und 70° (Bad) destilliert, wobei 1,1 g Dimethyl-pentasulfid als hellgelbes Öl von unangenehmem Geruch erhalten wurden.

$C_2H_6S_5$ (190,4)	Ber.	C 12,62	H 3,18	S 84,20
	Gef.	» 12,24	» 3,13	» 83,42

Dimethyl-hexasulfid

Aus 2,4 g Methyl-hydro-trisulfid mit 3,0 g Jod in 50 ccm Methanol wurden 1,8 g (75% d. Th.) eines gelben, unangenehm riechenden Öles erhalten, das in der Quarzapparatur bei 0,01 Torr und 80—85° (Bad) destillierte.

$C_2H_6S_6$ (222,4)	Ber.	C 10,80	H 2,72	S 86,48
	Gef.	» 11,61	» 2,89	» 84,99

Bei erneuter Destillation unter den gleichen Bedingungen destillierte unter Schwefelabspaltung ein Öl mit folgenden Analysenwerten.

	Gef.	C 11,96	H 3,05	S 83,00

Äthyl-hydro-trisulfid

Aus 17,0 g Äthyl-acetyl-trisulfid[1]) wurden in der beim Methyl-Derivat beschriebenen Weise 7,2 g (57% d. Th.) erhalten, als fast farbloses Öl von kaum erträglichem Geruch. Sdp. 54°/20.

$C_2H_6S_3$ (126,3)	Ber.	C 19,03	H 4,79	S 76,18
	Gef.	» 19,34	» 4,82	» 75,63

86,4 mg Subst. Ber. 6,84 ccm 0,1 n-J; Gef. 6,82 ccm.

Als Rückstand verblieben bei der Destillation 3,2 g Diäthyl-pentasulfid[3]), das sich aus einem Bad von 80—85°/0,01 ohne Zersetzung destillieren ließ, n_D^{20} 1,6606,

$C_4H_{10}S_5$ (218,4)	Ber.	C 22,00	H 4,61	S 73,39
	Gef.	» 21,85	» 4,63	» 73,02

Diäthyl-hexasulfid

Aus 5,0 g Äthyl-hydro-trisulfid wurden mit 5,5 g Jod 2,9 g (58% d. Th.) eines gelblichen, widerwärtig riechenden Öles erhalten, das aus einer vorher mit HCl durchspülten Quarzapparatur bei 110—115°/0,01 destillierte[7]).

$C_4H_{10}S_6$ (250,5)	Ber.	C 19,18	H 4,02	S 76,80
	Gef.	» 20,35	» 4,13	» 75,92

Zur Kenntnis der Diacyl-polysulfide

Von *Horst Böhme* und *Gerwalt Zinner*

Man kennt bisher nur wenige Vertreter der Diacyl-polysulfide, die auf verschiedenen Wegen dargestellt worden sind. Diacyl-disulfide sind am leichtesten zugänglich, und zwar durch Oxydation von Monothiocarbonsäuren[1]). Diacyl-trisulfide sind erstmals von J. Bloch und M. Bergmann[2]) dargestellt worden durch Acylierung von Hydrogen-trisulfid oder durch Umsetzung von Schwefeldichlorid und Monothiocarbonsäuren. Diacyl-tetrasulfide wurden schließlich von den gleichen Autoren[2]) durch Einwirkung von Dischwefel-dichlorid auf Monothiocarbonsäuren gewonnen.

Einen neuen Zugang in die Klasse der Diacyl-polysulfide erlauben die kürzlich erstmals beschriebenen Acyl-schwefel-chloride[3]), mit deren Hilfe man auch asymmetrische Diacyl-polysulfide darstellen kann. Es ließ sich z. B. aus Acetyl-schwefel-chlorid (I) und Thiobenzoesäure das kristallisierte Acetyl-benzoyl-disulfid (II) in ausgezeichneter Ausbeute gewinnen.

$$\underset{\text{I}}{CH_3—CO—S—Cl} + C_6H_5—CO—SH \rightarrow \underset{\text{II}}{CH_3—CO—S_2—CO—C_6H_5}$$

Aus indifferenten Lösungsmitteln läßt sich diese Verbindung ohne Verluste umkristallisieren; in alkoholischer Lösung tritt hingegen teilweise eine Umesterung ein und man erhält Dibenzoyl-disulfid. Ähnliche Erscheinungen sind in neuerer Zeit auch bei Dialkyl-disulfiden[4]) beschrieben worden.

Durch Umsetzung von Acetyl-dischwefel-chlorid (III) und Thioessigsäure ließ sich Diacetyl-trisulfid (IV), ein stechend riechendes, fast farbloses und im Hochvakuum unzersetzt destillierbares Öl in ausgezeichneter Ausbeute gewinnen. Mit Chlor ist diese Verbindung in Acetylchlorid und das rotgelb gefärbte, unzersetzt destillierbare Acetyl-trischwefel-chlorid (V) zu spalten. Die Konstitution dieses ersten Vertreters der Acyl-trischwefel-halogenide wurde durch Umsetzung mit Methyl- und Äthyl-mercaptan zu Methyl- bzw. Äthyl-acetyl-tetrasulfid (VI) erbracht. Die bei der Solvolyse dieser Verbindungen zu erwartenden Alkyl-hydro-tetrasulfide waren allerdings nicht isolierbar, da Abspaltung von 2 Schwefelatomen und Bildung von Alkyl-hydro-disulfiden eintrat, die z. T.

[1]) A. Cloez, Liebigs Ann. Chem. **115**, 27 (1860).
[2]) Ber. dtsch. chem. Ges. **53**, 961 (1920).
[3]) H. Böhme u. M. Clement, Liebigs Ann. Chem. **576**, 61 (1952).
[4]) Z. B. M. Kleimann, A. P. 2510893; S. F. Birch, T. V. Cullum u. R. A. Dean, J. Inst. Petroleum **39**, 206 (1953).

unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff zu Dialkyl-trisulfiden weiterreagieren.

$$\underset{\text{III}}{CH_3{-}CO{-}S_2{-}Cl} + CH_3{-}CO{-}SH \longrightarrow \underset{\text{IV}}{CH_3{-}CO{-}S_2{-}CO{-}CH_3} \xrightarrow{Cl_2}$$

$$\underset{\text{V}}{CH_3{-}CO{-}S_3{-}Cl} \qquad \underset{\text{VI}}{CH_3{-}CO{-}S_4{-}R} \qquad \underset{\text{VII}}{CH_3{-}CO{-}S_4{-}CO{-}CH_3}$$

Durch Umsetzung von Acetyl-dischwefel-chlorid mit Thiobenzoesäure in Äther oder mit Kalium-thiobenzoat in Chloroform gelang es nicht, Acetyl-benzoyl-trisulfid zu erhalten. In beiden Fällen konnte nur Dibenzoyl-trisulfid isoliert werden. Die schon bei Acetyl-benzoyl-disulfid beobachtete Umesterung scheint sich hier also bereits bei der Umsetzung selbst zu vollziehen.

Durch Umsetzung von Acetyl-trischwefel-chlorid (V) und Thioessigsäure wurde schließlich das im Hochvakuum gleichfalls unzersetzt destillierbare Diacetyl-tetra-sulfid (VII) dargestellt, das sich andererseits auch bei der Umsetzung von Acetyl-dischwefelchlorid (III) mit wäßriger Kaliumjodid-Lösung unter Freisetzung von einem Äquivalent Jod bildet.

Durch Solvolyse geeignet substituierter, asymmetrischer Diacylpolysulfide sollte schließlich versucht werden, Vertreter der bisher unbekannten Acyl-hydro-polysulfide zu gewinnen. Zu diesem Zweck wurde zunächst die Geschwindigkeit der durch Chlorwasserstoff katalysierten Solvolyse von Acetyl-benzoyl-disulfid jodometrisch verfolgt, und festgestellt, daß hierbei nur ein Reduktionsäquivalent frei wird, also nur eine Acylgruppe abgespalten wird. Auf Grund früherer Erfahrungen bei der Hydrolyse von Thiolsäureestern[5]) handelte es sich hierbei zweifellos um den Acetylrest. In Übereinstimmung mit dieser Annahme gelang es nicht, bei Dibenzoyl-disulfid unter ähnlichen Bedingungen eine Solvolyse nachzuweisen, während Diacetyl-disulfid beide Acylgruppen abspaltet und damit zwei Reduktionsäquivalente frei werden.

Die Spaltung des Acetyl-benzoyl-disulfids lehrte bereits durch Augenschein, daß die Abspaltung der Acetyl-Gruppe von Schwefelabscheidung begleitet war. Bei der präparativen Aufarbeitung wurden stöchiometrische Mengen Schwefel isoliert, so daß das primär entstandene Benzoyl-hydro-disulfid unter Schwefelabscheidung zu zerfallen scheint. Die gebildete Thiobenzoesäure wurde mit Jod zu Dibenzoyl-disulfid oxydiert und als solches identifiziert. Keine eindeutigen Ergebnisse brachten auch Versuche, die Solvolyse des Acetyl-benzoyl-disulfids bei Gegenwart von freiem Jod durchzuführen. In keinem Fall gelang es, reines Dibenzoyl-tetrasulfid zu isolieren, das entstehen sollte, wenn Benzoyl-hydro-disulfid vorübergehend im Reaktionsgemisch auftreten würde; stets wurden Produkte mit niederem Schwefelgehalt gefunden, aus denen auch durch Umkristallisieren aus verschiedenen Lösungsmitteln kein reines Tetrasulfid erhalten werden konnte.

[5]) H. Böhme u. H. Schran, Chem. Ber. **82**, 453 (1949).

Beschreibung der Versuche

Acetyl-benzoyl-disulfid

Zu einer Lösung von 13,8 g Thiobenzoesäure in 100 ccm abs. Äther wurden unter kräftigem Rühren 11,0 g Acetyl-schwefel-chlorid[3]) in 100 ccm abs. Äther zutropfen gelassen, so daß sich das in einem Eisbad stehende Reaktionsgemisch nicht über +5° erwärmte. Nach beendeter Zugabe wurde noch eine Stunde unter Kühlung und eine weitere Stunde bei Zimmertemperatur unter Rühren stehengelassen. Darauf wurde der entstandene Chlorwasserstoff durch Ausschütteln mit Natrium-bicarbonat-Lösung entfernt, mehrmals mit Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Nach Absaugen des Äthers hinterblieben 19,2 g (91% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 50° (aus Chloroform-Petroläther).

$C_9H_8O_2S_2$ (212,3)	Ber. C 50,92	H 3,80	S 30,21
	Gef. » 51,39	» 3,71	» 29,61

Spaltung in methanolischer Lösung. 6,5 g Subst. wurden in 50 ccm Methanol gelöst und 10 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Chloroform-Petroläther umkristallisiert. Schmp. 136°, im Mischschmp. mit Dibenzoyl-disulfid[6]) keine Depression, Ausbeute 3,8 g (90% d. Th.).

Alkoholyse bei Gegenwart von Chlorwasserstoff. 2,2 g Acetyl-benzoyl-disulfid blieben in 100 ccm 1n-abs. äthanol. Salzsäure 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Die hierbei abgeschiedenen 0,28 g (88% d. Th.) Schwefel wurden abfiltriert, das intensiv gelb gefärbte Filtrat mit 0,1n-J im Überschuß versetzt und nach Zugabe von 100 ccm Wasser mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroform-Lösung wurde mit Thiosulfat-Lösung sowie Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen der Lösung auf wenige ccm wurden durch Zusatz von Petroläther farblose Blättchen abgeschieden, Schmp. 134—136° (aus Chloroform-Petroläther) im Mischschmp. mit Dibenzoyl-disulfid[6]) keine Depression.

$C_{14}H_{10}O_2S_2$ (274,3)	Ber. C 61,29	H 3,67	S 23,37
	Gef. » 61,00	» 3,61	» 23,34

Diacetyl-trisulfid

Durch Umsetzung abs. äther. Lösungen von 8,0 g Thioessigsäure und 14,5 g Acetyl-dischwefel-chlorid[3]) wurden 15,3 g (84% d. Th.) eines schwach stechend riechenden, farblosen Öles erhalten, das bei 86—90°/0,01 (Bad) destillierte, bei —25° erstarrte und dann bei —5 bis —3° schmolz. $d_4^{20} = 1{,}3504$, n_D^{20} 1,6000, $MR_{gef.}$ 46,2, $MR_{ber.}$ 44,6[7]).

$C_4H_6O_2S_3$ (182,3)	Ber. C 26,36	H 3,32	S 52,77
	Gef. » 26,28	» 3,22	» 52,85

Acetyl-trischwefel-chlorid

Zu einer Lösung von 18,5 g Diacetyl-trisulfid in 100 ccm CCl_4 wurde unter lebhaftem Rühren bei —15 bis —5° eine Lösung von 8,0 g Chlor in 100 ccm CCl_4 langsam tropfen gelassen. Alsdann wurden Lösungsmittel und entstandenes

[6]) Dargestellt durch Oxydation von Thiobenzoesäure mit Jod.

[7]) Vgl. H. J. Vogel, J. chem. Soc. [London] **1948**, 1842. — Die entsprechenden experimentellen Werte eines zum Vergleich aus reiner Thioessigsäure und Chlor in CCl_4 hergestellten Diacetyl-disulfids waren d_4^{20} 1,2414, n_D^{20} 1,5354, $MR_{gef.}$ 37,7, $MR_{ber.}$ 36,6.

Acetylchlorid abgesaugt und das hinterbleibende rotgelbe Öl aus einer vorher mit HCl durchspülten Quarzapparatur destilliert, wobei bei 65—75°/0,01 11,5 g (66% d. Th.) destillierten.

$C_2H_3OClS_3$ (174.7)	Ber.	C 13,75	H 1,73	Cl 20,30	S 55,06
	Gef.	» 13,43	» 1,71	» 20,67	» 54,80

150.7 mg Subst. Ber. 8,63 ccm 0,1n-$Na_2S_2O_3$, Gef. 8,52 ccm.

Methyl-acetyl-tetrasulfid

Durch Umsetzung abs. äther. Lösungen von 7,5 g Methylmercaptan und 18,0 g Acetyl-trischwefel-chlorid bei —15 bis —10° in der beschriebenen Weise[3]) wurden 15,1 g (81% d. Th.) eines gelben Öles von widerwärtigem Geruch erhalten, das aus Quarz bei 80—90°/0,01 (Bad) destillierte.

$C_3H_6OS_4$ (186,3)	Ber.	C 19,34	H 3,25	S 68,83
	Gef.	» 20,37	» 3,86	» 66,62

Äthyl-acetyl-tetrasulfid

Durch Umsetzung abs. äther. Lösungen von 6,5 g Äthylmercaptan und 18,0 g Acetyl-trischwefel-chlorid bei —10 bis —5° wurden 12,2 g (61% d. Th.) eines gelben Öles von widerwärtigem Geruch erhalten, das aus Quarz bei 110—115°/0,01 destillierte.

d_4^{20} 1,3105, n_D^{20} 1,6229, $MR_{gef.}$ 53,9, $MR_{ber.}$ 52,7[7]).

$C_4H_8OS_4$ (200,3)	Ber.	C 23,98	H 4,03	S 64,01
	Gef.	» 24,06	» 4,13	» 64,19

Diacetyl-tetrasulfid

1. Durch Umsetzung abs. äther. Lösungen von 2,0 g Thioessigsäure und 4,2 g Acetyl-trischwefel-chlorid wurden 3,2 g (63% d. Th.) eines schwach gelblichen Öles erhalten, das aus Quarz bei 110—115°/0,01 destillierte. n_D^{20} 1,6420.

$C_4H_6O_2S_4$ (214,3)	Ber.	C 22,42	H 2,82	S 59,84
	Gef.	» 23,06	» 2,54	» 59,39

2. Eine Lösung von 7,8 g Acetyl-dischwefel-chlorid in 50 ccm CCl_4 wurde unter ständigem Schütteln zu einer Lösung von 9,0 g Kaliumjodid in 80 ccm Wasser gegeben uud unter häufigem Umschütteln eine Stunde stehengelassen. Sodann wurde getrennt, die CCl_4-Schicht mit Thiosulfat-lösung sowie Wasser gewaschen und über mit HCl vorbehandeltem Calciumchlorid getrocknet. Nach Absaugen des Lösungsmittels hinterblieben 3,5 g (60% d. Th.) eines viskosen gelblichen Öles, das aus Quarz bei 110—115°/0,01 destillierte. n_D^{20} 1,6428.

$C_4H_6O_2S_4$ (214,3)	Ber.	C 22,42	H 2,82	S 59,84
	Gef.	» 21,99	» 2,69	» 59,16

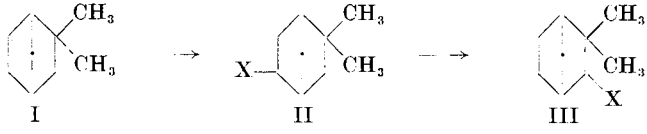
Über innermolekulare Umlagerungen in der Bicyclo-[1,2,2]-heptan-Reihe. IV[1]). Die Hydratisierung des Norcamphens und 2-Methyl-bicyclo-[1,2,2]-heptens-(2) und die diastereomeren 1-Methyl-norborneole.

Von *Siegfried Beckmann* und *Roland Schaber*

(Aus dem Chemischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule Stuttgart-Hohenheim)

(Eingelaufen am 25. August 1953)

Bei der Hydratisierung einiger ungesättigter bicyclischer Kohlenwasserstoffe, wie Apo-isofenchen[1]) (I) und Parasanten[2]) in Gegenwart starker Säuren tritt eine eigentümliche Umlagerung, eine 2,6-Verschiebung (II—III) ein, während bei anderen bicyclischen Terpenen die Hydratisierung ausschließlich unter Wagnerscher Umlagerung verläuft und eine 2,6-Verschiebung nie beobachtet wird.



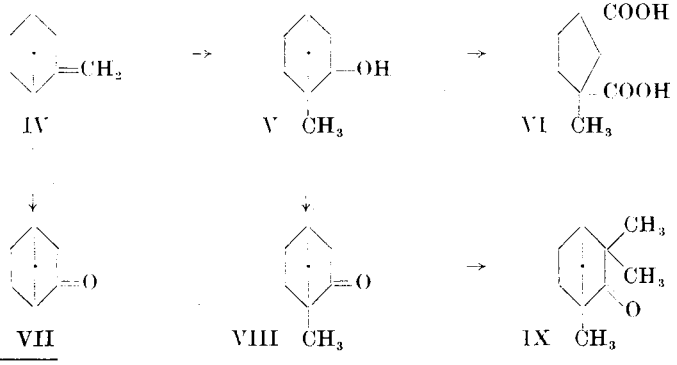
I II III

Überprüft man das bisher vorliegende Versuchsmaterial nach etwaigen strukturellen Ursachen für dieses unterschiedliche Verhalten, dann fällt es auf, daß 2,6-Verschiebung anscheinend nur dann eintritt, wenn eine endocyclische Doppelbindung zwischen Kohlenstoffatomen, die keine Substituenten tragen, vorliegt. Ist dagegen die Doppelbindung semicyclisch, wie beim Camphen[3]), α-Fenchen[4]) oder β-Fenchen[5]), oder liegt eine endocyclische Doppelbindung an substituierten Kohlenstoffatomen vor, wie beim Santen[6]) oder γ-Fenchen[7]), dann tritt bei der Hydratisierung, jedenfalls primär, anscheinend ausschließlich Wagnersche Umlagerung ein. D. h. eine 2,6-Verschiebung würde sich unmittelbar nur an einem durch Säureaddition an die Doppelbindung entstandenen Ester eines sekundären Alkohols bzw. an dessen Kation abspielen, Wagnersche Umlagerung dagegen an Estern bzw. Kationen sowohl sekundärer als auch tertiärer Alkohole.

[1]) III. Mitteilung: S. Beckmann u. R. Bamberger, Liebigs Ann. Chem. **580**, 198 (1953).
[2]) S. Beckmann u. R. Bamberger, Liebigs Ann. Chem. **574**, 76 (1951).
[3]) J. Bertram u. H. Walbaum, J. prakt. Chem. [2] **49**, 8 (1894).
[4]) N. J. Toivonen, Suomen Kemistilehti B **24**, 62 (1951).
[5]) W. Quist, Liebigs Ann. Chem. **417**, 316 (1918).
[6]) O. Aschan, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 4923 (1907).
[7]) G. Komppa u. S. Beckmann, Liebigs Ann. Chem. **503**, 130 (1933).

Da es notwendig erschien, die aus den bisher vorliegenden Ergebnissen gezogenen Schlußfolgerungen durch weiteres Versuchsmaterial zu sichern, haben wir die Hydratisierung zweier Kohlenwasserstoffe, des semicyclisch ungesättigten Norcamphens (IV) und des endocyclisch ungesättigten, an der Doppelbindung substituierten 2-Methyl-bicyclo-[1,2,2]-heptens-(2) (XII) untersucht, bei denen nach dem oben Dargelegten nur eine Wagnersche Umlagerung und keine 2,6-Verschiebung zu erwarten wäre. Ferner sollte bei diesen beiden Kohlenwasserstoffen die Hydratisierung über dasselbe Kation verlaufen, und daher zu denselben Reaktionsprodukten führen.

Das Norcamphen (IV), das von O. Diels und K. Alder[8]) durch Dien-Synthese erhalten und dessen Struktur durch Bestimmung der Molekularrefraktion und -dispersion wahrscheinlich gemacht worden war, haben wir zuerst einem Ozonabbau unterworfen. Dabei wurde in guter Ausbeute Norcampher (VII) erhalten, wodurch die angegebene Konstitution, vor allem die Lage der Doppelbindung, eindeutig sichergestellt war. Die Hydratisierung des Norcamphens (IV) ergab sowohl nach Bertram-Walbaum mit Eisessig/Schwefelsäure als auch mit Ameisensäure oder mit Chlorwasserstoff in Ätherlösung stets denselben festen Alkohol, dessen Einheitlichkeit durch Überführung in den sauren Phthalsäureester nachgewiesen wurde. Beim oxydativen Abbau des Alkohols mit Permanganat wurde eine Säure erhalten, deren Schmelzpunkt mit dem der 1-Methyl-(*trans*)-cyclopentan-1,3-dicarbonsäure-(*cis*,*cis*)[9]) (VI) übereinstimmte. Bei der Oxydation mit Chromsäure lieferte der Alkohol ein Keton, dessen Semicarbazon denselben Schmelzpunkt hat, wie das Semicarbazon des von L. Ruzicka[10]) durch Totalsynthese erhaltenen 1-Methyl-norcamphers (VIII). Aus letzterem hatte Ruzicka durch



[8]) Liebigs Ann. Chem. **470**, 64 (1929).
[9]) N. J. Toivonen, J. Veijola u. S. Friberg, Suomen Kemistilehti B **8**, 46 (1935); Chem. Zbl. **1936**, I, 4013.
[10]) Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 1362 (1917).

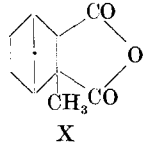
Methylierung mit Natriumamid und Methyljodid das Fenchon erhalten. Auch unser Keton lieferte bei derselben Behandlung dl-Fenchon (IX), dessen Oxim durch Mischschmelzpunkt mit einem dl-Fenchon-oxim identifiziert werden konnte. Durch die Synthese des 1-Methyl-norcamphers ist somit auch eine neue Totalsynthese des Fenchons gegeben.

Der durch Hydratisierung des Norcamphens erhaltene Alkohol hat demnach die Konstitution eines 1-Methyl-bicyclo-[1,2,2]-heptanols-(2) oder *iso*-1-Methyl-norborneols (V). Die Vorsilbe „*iso*" soll andeuten, daß unserem Alkohol aus Gründen analoger Bildungsweise mit großer Wahrscheinlichkeit dieselbe *exo*-Konfiguration zukommt, wie dem Isoborneol, das bei der Hydratisierung des semicyclisch ungesättigten Camphens entsteht.

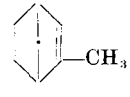
Durch Reduktion des 1-Methyl-norcamphers mit Natrium und Alkohol konnten wir nämlich auch den diastereomeren Alkohol, das 1-Methyl-norborneol gewinnen, dessen Bildungsweise wiederum in Analogie steht zur Bildung des *endo*-Borneols durch alkalische Reduktion des Camphers und der demnach wohl ebenfalls als *endo*-Form anzusprechen ist. Bei der alkalischen Reduktion des 1-Methyl-norcamphers bildet sich daneben noch eine geringe Menge des *iso*-1-Methyl-norborneols, ebenso wie aus Campher neben Borneol stets etwas Isoborneol entsteht.

Das endocyclisch ungesättigte Isomere des Norcamphens, das 2-Methyl-bicyclo-[1,2,2]-hepten-(2) (XII), das wir nach einer in der Terpenchemie üblichen Gepflogenheit kürzer als Apo-santen bezeichnen wollen, da es sich vom Santen nur durch das Fehlen der einen Methylgruppe unterscheidet, war bislang unbekannt. Zu seiner Synthese gingen wir vom Addukt aus Cyclopentadien und Citraconsäureanhydrid aus, das O. Diels und K. Alder[11]) beschrieben haben. Das Addukt wurde katalytisch hydriert und das so erhaltene gesättigte Anhydrid der 2-Methyl-bicyclo-[1,2,2]-heptan-2,3-dicarbonsäure (X) nach einem kürzlich von W. v. E. Doering, M. Farber und A. Sayigh[12]) beschriebenen Verfahren einer oxydativen Bis-decarboxylierung mit Bleidioxyd unterworfen.

Dabei wurde ein einheitlicher Kohlenwasserstoff, das 2-Methyl-bicyclo-[1,2,2]-hepten-(2) oder Apo-santen (XI), wenn auch in recht



X



XI

[11]) Liebigs Ann. Chem. **460**, 98 (1928).
[12]) J. Amer. chem. Soc. **74**, 4370 (1952).

mäßiger Ausbeute, erhalten. Daß dem Kohlenwasserstoff die angegebene Konstitution zukommt, konnte durch seine Umsetzung mit Phenylazid erwiesen werden, wobei er leicht und quantitativ ein Addukt bildet, ein Verhalten das für endocyclisch ungesättigte Kohlenwasserstoffe des gespannten Bicyclo-[1,2,2]-heptan-Systems charakteristisch ist[13]).

Bei der Hydratisierung des Apo-santens mit Ameisensäure wurde ein einheitlicher Alkohol erhalten, der über den sauren Phthalsäureester mit dem *iso*-1-Methyl-norborneol (V) identifiziert werden konnte, demselben Alkohol, der auch bei der Hydratisierung des Norcamphens entsteht.

Die Hydratisierung des semicyclisch ungesättigten Norcamphens (IV) und des endocyclisch ungesättigten, an der Doppelbindung substituierten Apo-santens (XI) verläuft demnach quantitativ unter Wagnerscher Umlagerung. Eine 2,6-Verschiebung tritt hier nicht ein.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für die Gewährung einer Sachbeihilfe zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Norcamphen (IV)

Endomethylen-hexahydro-benzylalkohol wurde nach K. Alder und E. Windemuth[14]) durch Diensynthese aus Allylalkohol und Cyclopentadien und anschließende Hydrierung des Adduktes gewonnen und nach O. Diels und K. Alder[15]) durch thermische Zersetzung seines Xantogensäureesters in Norcamphen übergeführt. Sdp. 123°.

d_4^{20} 0,8725; n_D^{25} 1,4719; MR_D für C_8H_{12} F ber. 34,28, gef. 34,73.

Die Exaltation für die semicyclische Doppelbindung beträgt hier 0,45. Für andere semicyclische ungesättigte Bicyclo-[1,2,2]-heptene wurden vergleichsweise folgende Exaltationen gefunden: Camphen[16]) 0,51, α-Fenchen[17]) 0,42, β-Fenchen[18]) 0,37.

Norcampher (VII)

In eine Lösung von 1 g Norcamphen in Eisessig wurde ein lebhafter Ozonstrom eingeleitet. Die Reaktion war nach 20 Min. beendet. Das Ozonid wurde durch 2-stündiges Erwärmen auf dem Wasserbade zersetzt. Nach anschließender Wasserdampfdestillation wurde erschöpfend ausgeäthert, die Ätherlösung mehrmals mit Sodalösung gewaschen und getrocknet. Aus dem nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibenden, charakteristisch riechenden Rückstand wurde das Semicarbazon hergestellt. Dieses schmolz nach dem Umkristallisieren aus wäßrigem Alkohol bei 198° und gab, mit Norcamphersemicarbazon (Schmp. 198°) gemischt, keine Depression.

---

[13]) K. Alder u. G. Stein, Liebigs Ann. Chem. **485**, 211 (1931).
[14]) Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 1949 (1938).
[15]) Liebigs Ann. Chem. **470**, 79 (1929).
[16]) K. von Auwers, Liebigs Ann. Chem. **387**, 245 (1912).
[17]) G. Komppa u. S. Beckmann, Liebigs Ann. Chem. **508**, 212 (1934).
[18]) W. Quist, Liebigs Ann. Chem. **417**, 278 (1918).

iso-1-Methylnorborneol (V) *aus Norcamphen*

12 g Norcamphen werden mit 30 g Eisessig und 5 Tropfen 50-proc. Schwefelsäure 3 Stunden auf dem Wasserbade mit aufgesetztem Steigrohr erwärmt. Danach wird mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Das so erhaltene iso-1-Methylnorbornylacetat siedet bei 95°/12.

Durch Verseifung des Acetats mit metylalkoholischer Kalilauge erhält man das iso-1-Methylnorborneol. Sdp. 89°/12. Durch Überführung in den sauren Phthalsäureester wurde nachgewiesen, daß der Alkohol einheitlich war. Der durch Verseifung des Phthalats erhaltene reine Alkohol siedet bei 173°/750 und schmilzt bei 76°.

$C_8H_{14}O$ (126,20) Ber. C 76,13 H 11,18
Gef. » 76,00 » 10,99

Der saure Phthalsäureester des iso-1-Methyl-norborneols wird durch 8-stündiges Erwärmen des Alkohols mit der gleichen Menge Phthalsäureanhydrid und wenig Pyridin auf dem Wasserbade erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol-Ligroin bildet er farblose Kristalle vom Schmp. 118°.

$C_{16}H_{18}O_4$ (274,30) Äquiv.-Gew. Ber. 274,3 Gef. 273,9

Nimmt man die Hydratisierung des Norcamphens in abs. Äther mit trockenem Chlorwasserstoff vor, so erhält man ein festes Chlorid (Sdp. 80°/12, Schmp. 96°), das nach 40-stündigem Verseifen mit Kalkmilch auf dem Wasserbad ebenfalls ausschließlich *iso*-1-Methyl-norborneol liefert.

Das gleiche Ergebnis wurde auch bei der Hydratisierung des Norcamphens mit 99-proc. Ameisensäure erhalten.

1-Methyl-norcampher (VIII)

1,5 g *iso*-1-Methyl-norborneol werden mit einer Lösung von 0,3 g Kaliumdichromat und 0,4 g Schwefelsäure in 30 g Wasser unter gelindem Erwärmen geschüttelt. Nach dem Erkalten wird die Mineralsäure durch verd. Lauge abgestumpft und das Keton mit Wasserdampf übergetrieben. Das Destillat wird ausgeäthert, die Ätherlösung über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Das hinterbleibende ölige Keton wird mit Semicarbazid-acetat umgesetzt.

Das Semicarbazon des 1-Methyl-norcamphers schmilzt nach dem Umkristallisieren aus wasserhaltigem Alkohol bei 209°. L. Ruzicka[10]) gibt für das von ihm synthetisierte Semicarbazon den Schmp. 210° an.

1-Methyl-cyclopentan-1,3-dicarbonsäure (VI)

1 g *iso*-1-Methyl-norborneol wird mit der berechneten Menge 4-proc. Kaliumpermanganatlösung und etwas Sodalösung 5 Stunden auf der Maschine geschüttelt und zum Schluß auf dem Wasserbade erwärmt. Dann wird vom ausgeschiedenen Braunstein abfiltriert, die Lösung unter Einleiten von Kohlendioxyd auf ein kleines Volumen eingedampft, mit verd. Schwefelsäure angesäuert und 10-mal ausgeäthert. Der nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibende Rückstand erstarrt nach dem Anreiben mit Benzol zu einer kristallinen Masse. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol liegt der Schmp. der Säure bei 96—97°. Die von Toivonen und Mitarbeitern[9]) synthetisierte Dicarbonsäure schmilzt ebenfalls bei 97°.

$C_8H_{12}O_4$ (172,18) Äquiv.-Gew. Ber. 86,09 Gef. 85,81

d,l-Fenchon (IX) *aus 1-Methyl-norcampher*

Nach dem von Ruzicka[10]) angegebenen Verfahren werden 0,9 g 1-Methylnorcampher mit Natriumamid und Methyljodid behandelt. Aus dem erhaltenen Ketongemisch wird das Fencho-santenon als Semicarbazon abgeschieden. Das

mit Semicarbazid kaum reagierende Fenchon wird mit Wasserdampf abgetrieben und ausgeäthert. Sdp. 96°/15.

Das aus dem Keton erhaltene Oxim schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Essigester bei 158° und gibt, mit d,l-Fenchonoxim (Schmp. 158°) gemischt, keine Depression.

1-Methyl-norborneol

2 g 1-Methyl-norcampher werden in 300 g abs. Alkohol gelöst und mit 20 g Natrium reduziert. Anschließend wird mit Wasserdampf destilliert und das Destillat ausgeäthert. Der erhaltene Alkohol siedet bei 90°/12 und erstarrt in der Vorlage zu farblosen Kristallen.

Der rohe Alkohol wird durch Erwärmen mit der äquimolekularen Menge Phthalsäureanhydrid und wenig Pyridin auf dem Wasserbade in den sauren Phthalsäureester übergeführt. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol-Ligroin schmilzt das Phthalat bei 122°. Es gibt mit dem sauren Phthalat des *iso*-1-Methyl-norborneols (Schmp. 118°) eine starke Depression.

$C_{16}H_{18}O_4$ (274,30) Äquiv.-Gew. Ber. 274,3 Gef. 274,0

Durch Verseifung des sauren Phthalats vom Schmp. 122° wird das reine 1-Methyl-norborneol erhalten. Schmp. 90°.

$C_8H_{14}O$ (126,20) Ber. C 76,13 H 11,18
Gef. » 75,80 » 10,90

Aus den Mutterlaugen des sauren Phthalats wurde eine geringe Menge an saurem Phthalsäureester des *iso*-1-Methyl-norborneols vom Schmp. 118° isoliert.

2-Methyl-bicyclo-[1,2,2]-heptan-2,3-dicarbonsäureanhydrid (X)

Das aus Citraconsäureanhydrid und Cyclopentadien erhaltene Addukt[11]) wird in Aceton gelöst, mit Palladiumkolloid versetzt und mit Wasserstoff geschüttelt. Die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff wird in kurzer Zeit aufgenommen. Die vom ausgeschiedenen Palladium filtrierte Lösung wird i. V. eingeengt. Nach einiger Zeit kristallisiert das gesättigte Anhydrid in großen Prismen aus. Es wird aus Aceton auskristallisiert. Schmp. 132°.

$C_{10}H_{12}O_3$ (180,20) Ber. C 66,64 H 6,71
Gef. » 66,84 » 6,97

Das gesättigte Anhydrid kann auch erhalten werden, indem man die weiter unten beschriebene 2-Methyl-bicyclo-[1,2,2]-heptan-2,3-dicarbonsäure mit der gleichen Menge Acetylchlorid in einem zugeschmolzenen Rohr auf dem Wasserbade eine Stunde erwärmt und anschließend i. V. eindampft.

2-Methyl-bicyclo-[1,2,2]-hepten-(5)-2,3-dicarbonsäure

Das aus Cyclopentadien und Citraconsäureanhydrid erhaltene ungesättigte Anhydrid wird eine Stunde mit Wasser gekocht und nach dem Abkühlen die entstandene Säure abfiltriert. Aus Aceton kristallisiert die Säure in kleinen farblosen Prismen vom Schmp. 122°.

$C_{10}H_{12}O_4$ (196,20) Äquiv.-Gew. Ber. 98,10 Gef. 98,28

2-Methyl-bicyclo-[1,2,2]-heptan-2,3-dicarbonsäure

Die ungesättigte Säure vom Schmp. 122° wird in Aceton gelöst, mit Palladiumkolloid versetzt und mit Wasserstoff geschüttelt. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton schmilzt die gesättigte Säure bei 143°.

Die Säure kann auch durch längeres Behandeln des recht beständigen, gesättigten Anhydrids mit Alkali erhalten werden.

$C_{10}H_{14}O_4$ (198,21) Äquiv.-Gew. Ber. 99,10 Gef. 99,34

2-Methyl-bicyclo-[1,2,2]-hepten-(2) (Apo-santen) (XI)

60 g 2-Methyl-bicyclo-1,2,2-heptan-2,3-dicarbonsäure-anhydrid werden mit 100 g Glaspulver und 158 g Bleidioxyd im Mörser sorgfältig verrieben. Die Mischung wird in einen Schliffkolben gebracht, der mit einem Fraktionieraufsatz und absteigendem Kühler versehen ist, und im Ölbad auf 140—180° erhitzt. Das Apo-santen geht im Laufe mehrerer Stunden über und wird in einer mit Eis gekühlten Vorlage aufgefangen. Es wird über $CaCl_2$ getrocknet und mehrmals über Natrium destilliert. Sdp. 113°/750. Die Ausbeute beträgt nur 15% d. Th.

C_8H_{12} (108,17) Ber. C 88,81 H 11,19
Gef. » 89,12 » 11,45

Bei einem Versuch, ein unvollständig hydriertes, nicht ganz reines Säureanhydrid mit Bleidioxyd ohne Zusatz von Glaspulver umzusetzen, erfolgte eine heftige Verpuffung. Der im Reaktionsgefäß hinterbleibende Rückstand bestand aus pyrophorem Blei.

Das Nitrosochlorid des Apo-santens wird durch Umsetzung mit Amylnitrit und rauchender Salzsäure erhalten. Es wird aus Essigester umkristallisiert und bildet große farblose Prismen. Schmp. 161° u. Zers.

$C_8H_{12}ONCl$ (173,64) Ber. Cl 20,42 Gef. Cl 20,34

Dihydro-triazol-derivat. Apo-santen wird mit der gleichen Menge Phenylazid einige Tage stehen gelassen. Das Addukt wird aus Petroläther umkristallisiert. Es bildet lange farblose Nadeln vom Schmp. 99°.

$C_{14}H_{17}N_3$ (227,30) Ber. N 18,48 Gef. N 18,79

iso-1-Methyl-norborneol aus Apo-santen

2 g Apo-santen werden mit 4 g 99-proc. Ameisensäure einige Stunden auf dem Wasserbade unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsprodukt mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Die Ätherlösung wird mit Sodalösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibende Ester wird mit methylalkoholischer Kalilauge verseift. Der entstandene Alkohol wird mit Wasserdampf abgetrieben und ausgeäthert. Er siedet bei 90°/14 und erstarrt in der Vorlage.

Aus dem Alkohol wird mit Phthalsäureanhydrid in Pyridinlösung der saure Phthalsäureester hergestellt und aus Benzol-Ligroin umkristallisiert. Schmp. und Misch-Schmp. mit dem sauren Phthalat des *iso*-1-Methyl-norborneols 118°.

(Abgeschlossen am 8. Februar 1954)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstraße. — Copyright 1954 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstraße. — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers. Printed in Germany. Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei GmbH., Darmstadt.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

585. Band

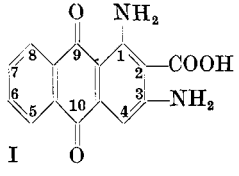
Zur Kenntnis der Amino- und Diamino-anthrachinon-dicarbonsäuren

Von *Heinrich Hopff, Julius Fuchs, Karl Heinz Eisenmann*

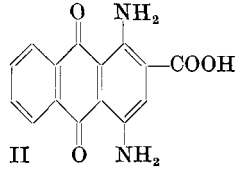
(Aus dem Organisch-chemischen Laboratorium der Universität Mainz)

(Eingelaufen am 28. Oktober 1953)

Unter den Amino-anthrachinon-carbonsäuren hat bisher nur die 1-Amino-anthrachinon-2-carbonsäure für die Herstellung von Indanthren-Rot FBB (Max A. Kunz und G. von Rosenberg) und die 1,4-Diamino-anthrachinon-2-carbonsäure für die Herstellung von Indanthren-Blau CLG (E. Berthold) technische Bedeutung erlangt. Darüber hinaus sind unsere Kenntnisse über Amino-anthrachinon-carbonsäuren sehr lückenhaft. Von den 42 isomeren Diamino-anthrachinon-monocarbonsäuren sind nur 2 in der Literatur beschrieben und näher untersucht worden, die 1,3- und die 1,4-Diamino-anthrachinon-2-carbonsäure (I)[1]) und (II)[2]).



I



II

Monoamino-anthrachinon-dicarbonsäuren können in 42 isomeren Formen auftreten, von denen bisher in der Literatur keine einzige beschrieben ist.

Von den 114 isomeren Diamino-anthrachinon-dicarbonsäuren sind bisher lediglich die 1,5-Diamino-anthrachinon-2,6-dicarbonsäure

[1]) A. Locher u. H. E. Fierz, Helv. chim. Acta **10**, 666 (1927).

[2]) Agfa, DRP 261885 (1912); Frdl. **11**, 568; BASF, DRP 279866 (1913); Frdl. **12**, 419; Agfa, DRP 293100 (1914); Frdl. **12**, 446.

und die 1,8-Diamino-anthrachinon-2,7-dicarbonsäure beschrieben. Ihre Synthese wurde durch Verseifung der entsprechenden 1,2,5,6- bzw. 1,2,7,8-Anthrachinon-diisooxazole[3]) durchgeführt.

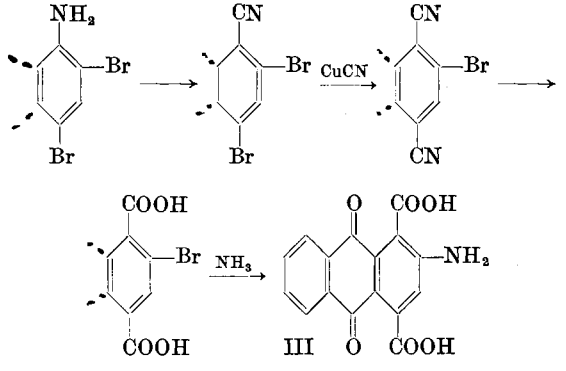
Im Hinblick auf die Bedeutung der Amino-anthrachinon-carbonsäuren für die Herstellung von Anthrachinon-acridonen und Anthrachinon-oxazolen haben wir nach beschriebenen Methoden eine Reihe von bisher unbekannten Amino-anthrachinon-dicarbonsäuren und Diamino-anthrachinon-dicarbonsäuren hergestellt.

Neu dargestellte Amino-anthrachinon-dicarbonsäuren

(nach Versuchen von K. H. Eisenmann)*)

2-Amino-anthrachinon-1,4-dicarbonsäure (III)

Die Synthese dieser Verbindung gelang auf folgendem Weg:



Der Austausch der Aminogruppe gegen die Nitrilgruppe im 1-Amino-2,4-dibromanthrachinon verlief nicht so glatt wie bei der Umsetzung des 1-Amino-2-bromanthrachinons[4]). Dies ist auf die stark auflockernde Wirkung der Nitrilgruppe auf das in 4-Stellung stehende Brom zurückzuführen. Im Verlauf zahlreicher Versuche bildete sich immer etwas eines in heißem Wasser löslichen Produktes, das auf Grund seines chemischen Verhaltens als ein Oxyanthrachinon angesprochen werden mußte. Die Analyse und die Bestimmung des aktiven Wasserstoffs bestätigten diese Annahme. Es war das 1-Cyan-2-brom-4-oxy-anthrachinon durch gleichzeitigen Ersatz des p-ständigen Broms durch die Oxygruppe entstanden.

Von der Überlegung ausgehend, daß die Hydroxylionen der Sandmeyer-Lösung dafür verantwortlich wären, wurde vor Zugabe des

[3]) Farbwerke Hoechst, DRP 464863; Frdl. **16**, 1229.

*) Dissertation Mainz 1952.

[4]) A. Schaarschmidt, Liebigs Ann. Chem. **405**, 115 (1914).

Diazosulfats die Sandmeyer-Lösung auf ein p_H von 6—7 eingestellt. Tatsächlich konnte bei dieser Arbeitsweise kein Oxyanthrachinon isoliert werden.

Bei der Aufarbeitung des Rohproduktes konnte neben dem gewünschten Produkt, das in einer Ausbeute von 45—50% d. Th. erhalten wurde, noch das in Eisessig leichter lösliche 2,4-Dibromanthrachinon-1-carbonsäureamid isoliert werden.

Bei einem zweiten Nebenprodukt dürfte es sich sehr wahrscheinlich um das noch etwas verunreinigte 1,3-Dibrom-anthrachinon handeln, welches durch reduktive Desaminierung aus der Diazoverbindung entstand.

Die Darstellung des unbekannten 1,4-Dicyan-2-brom-anthrachinons aus dem 1-Cyan-2,4-dibrom-anthrachinon wurde analog einem Patent der Farbwerke Hoechst[5]) in Pyridin mit Kupfercyanür versucht. Es konnte jedoch nur ein sehr dunkles Produkt isoliert werden. Aus diesem Grund wurde an Stelle von Pyridin Benzylcyanid[6]) als Lösungsmittel angewandt, wodurch in sehr guter Ausbeute und vorzüglicher Reinheit das gesuchte Dinitril erhalten werden konnte.

Die Verseifung zur unbekannten 2-Brom-anthrachinon-1,4-dicarbonsäure verlief glatt mit 80-proc. Schwefelsäure.

Zu erwähnen ist, daß die Darstellung der 2-Brom-anthrachinon-1,4-dicarbonsäure auch auf einem anderen Weg versucht wurde. Durch Ersatz der Aminogruppe durch den Cyanrest in der 1-Amino-2-brom-anthrachinon-4-carbonsäure entstand ohne Nebenprodukte die bisher unbekannte 1-Cyan-2-brom-anthrachinon-4-carbonsäure, deren Verseifung zur 2-Bromanthrachinon-1,4-dicarbonsäure führen müßte.

Weil die erwähnte Darstellung des 1,4-Dicyan-2-brom-anthrachinons in Benzylcyanid eine gute Ausbeute ergab, wurde dieser Weg nicht weiter verfolgt.

Der Austausch des Bromatoms gegen die Aminogruppe bereitete anfangs Schwierigkeiten. Beim Erhitzen mit konz. Ammoniak wurden im Autoklaven bei 190—200°, 170—180° und 150—160° stickstoffreichere dunkle Produkte erhalten, die in Alkali mit blaustichig roter Farbe löslich waren. Scheinbar ist in der 2-Bromanthrachinon-1,4-dicarbonsäure das β-ständige Wasserstoffatom derart stark aufgelockert, daß es sich bei diesen Temperaturen durch eine Aminogruppe ersetzen ließ. Eine ähnliche Reaktion ist bekannt. So geht die 1,4-Diamino-anthrachinon-2-sulfosäure in Form ihres Natriumsalzes mit wäßriger Natriumcyanidlösung bei 2—4-stündigem Erhitzen auf 85—95° unter Austausch der Sulfogruppe

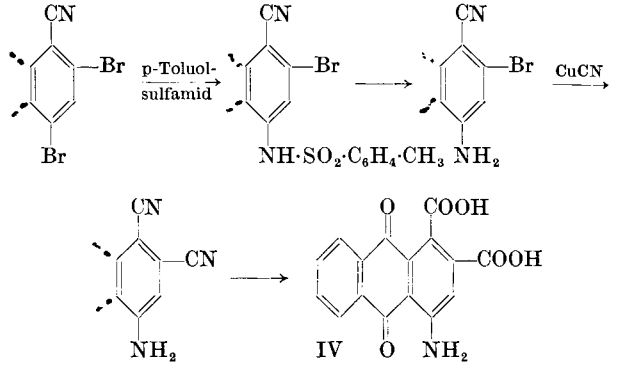
[5]) Farbwerke Hoechst, DRP 275517 (1914); Frdl. **12**, 444.
[6]) I. G., DRP 484663 (1925); Frdl. **16**, 1252.

und des β-ständigen Wasserstoffatoms durch den Cyanrest glatt in das 1,4-Diamino-2,3-dicyananthrachinon über[7]).

Schließlich gelang der Ersatz des Broms durch die Aminogruppe mit 90-proc. Ausbeute durch Erhitzen mit Ammoniak auf 120—130°, und es wurde so die in der Literatur noch nicht beschriebene 2-Amino-anthrachinon-1,4-dicarbonsäure erhalten.

1-Amino-anthrachinon-3,4-dicarbonsäure (IV)

Zur Darstellung dieser Säure wurde von dem auf S. 162, 173 angeführten 1-Cyan-2,4-dibrom-anthrachinon ausgegangen:



Die Einführung der Toluolsulfamidogruppe in das 1-Cyan-2,4-dibrom-anthrachinon bereitete keine Schwierigkeiten und wurde analog F. Ullmann und O. Eiser[8]) in Amylalkohol als Lösungsmittel durchgeführt.

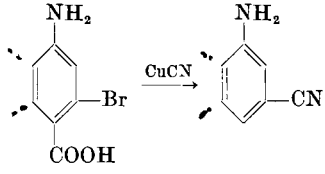
Bei der Verseifung zum freien Amin, die mit konz. Schwefelsäure ausgeführt wurde, konnte jedoch kein Amino-brom-cyan-anthrachinon isoliert werden. Es trat hierbei gleichzeitige Verseifung zum Säureamid ein. Selbst unter milden Bedingungen wurde nur das Säureamid erhalten.

Der Umsatz dieses noch unbekannten 4-Amino-2-brom-anthrachinon-1-carbonsäureamids mit Kupfercyanür in Pyridin erbrachte keine befriedigenden Ergebnisse. Aus diesem Grund wurde das Säureamid mit 80-proc.Schwefelsäure bei 100—110° zur Carbonsäure verseift.

Diese Säure mit Kupfercyanür und Pyridin bei 190—200° im Autoklaven umgesetzt, lieferte ein in Alkali unlösliches Produkt. Außerdem war während der Reaktion eine Drucksteigerung festzustellen und beim Öffnen des Autoklaven blies ein Gas ab. Auf Grund

[7]) I. G., E. P. 359850 (1931); Chem. Zbl. **1932**, II, 1976.
[8]) Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 2158 (1916).

der oben angegebenen Beobachtungen und des Analysenergebnisses konnte nur eine Decarboxylierung stattgefunden haben. Das Produkt mußte als das in der Literatur noch nicht beschriebene 1-Amino-3-cyan-anthrachinon angesprochen werden, welches durch Ersatz des Bromatoms durch die Cyangruppe und gleichzeitige Decarboxylierung entstanden war.



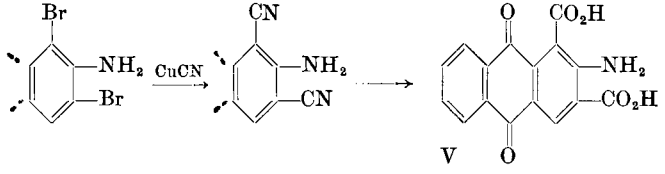
Eine analoge Reaktion wurde auch bei der Umsetzung der 1-Amino-4-chlor-anthrachinon-2-carbonsäure[9]) unter den gleichen Bedingungen gefunden. Hier entstand das 1-Amino-4-cyananthrachinon.

Um diesen Reaktionsverlauf eindeutig beweisen zu können, wurde das 1-Amino-3-brom-anthrachinon[8]) mit Kupfercyanür in Pyridin in das 1-Amino-3-cyan-anthrachinon übergeführt. Die auf diesen beiden Wegen erhaltenen Verbindungen waren identisch.

Die Verseifung der Aminocyanverbindung führte in nahezu quantitativer Ausbeute zur 1-Amino-anthrachinon-3-carbonsäure, welche im Schweizer Patent 154707 (1932) erwähnt ist.

2-Amino-anthrachinon-1,3-dicarbonsäure (V)

Diese Säure sollte nach folgendem Schema erhalten werden:



V

Das als Ausgangsprodukt benötigte 2-Amino-1,3-dibrom-anthrachinon wurde nach einer Vorschrift von Ullmann und Medenwald[10]) dargestellt. Bei der nachfolgenden Umsetzung mit Kupfercyanür in Pyridin bei 190—200° erhielten wir eine ockerfarbige Substanz, deren Analysenwerte ziemlich gut auf Amino-dicyanathrachinon stimmten.

Die Verseifung zur entsprechenden Dicarbonsäure (V) konnte weder mit 10-proc. Sodalösung bei 150—160° noch mit 80-proc. Schwefelsäure erreicht werden.

[9]) K. H. Eisemann, Dipl.-Arbeit, Mainz 1951.

[10]) F. Ullmann u. R. Medenwald, Ber. dtsch. chem. Ges. **46**, 1808 (1913).

Setzte man zur Verseifung mit Soda das aus dem Autoklaven erhaltene Produkt ohne weitere Reinigung ein, so wurde sehr wenig alkalilösliche Substanz isoliert, die nach mehrmaligem Umfällen mit Natronlauge und Salzsäure unter Zusatz von Aktivkohle für die Säure V einigermaßen stimmende Analysenwerte ergab.

1,2-Diamino-anthrachinon-4-carbonsäure

Die Darstellung dieser Verbindung wurde auf verschiedenen Wegen versucht. In all diesen Fällen handelte es sich um den Austausch des β-ständigen Bromatoms gegen die Aminogruppe.

Ausgehend vom 1-Amino-2-brom-4-cyan-anthrachinon sollte das Brom durch die Paratoluolsulfamidogruppe analog einer Vorschrift von A. Schaarschmidt[11]) ersetzt werden, was aber nicht gelang.

Deshalb wurde das 1-Amino-2-brom-4-cyan-anthrachinon mit 80-proc. Schwefelsäure in die bisher nicht beschriebene Carbonsäure übergeführt. Beim Umsatz dieser Säure mit Paratoluolsulfamid in Nitrobenzol[11]) und in Wasser[12]) konnte keine Diaminocarbonsäure erhalten werden.

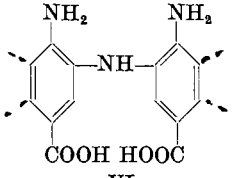
Da oft die Ester leichter reagieren als die freien Carbonsäuren, wurde der bisher unbekannte Äthylester mit absolutem Alkohol und etwas konz. Schwefelsäure durch mehrstündiges Kochen am Rückfluß dargestellt. Mit Hilfe von p-Toluolsulfamid gelang auch hier die Einführung der Aminogruppe nicht. Ebenso konnte bei Verwendung von Phthalimidkalium in siedendem Benzonitril nur unverändertes Ausgangsprodukt erhalten werden.

Da diese Versuche nicht den gewünschten Erfolg hatten, erhofften wir beim 1-Chlor-anthrachinon als Modellsubstanz die Einführung der Aminogruppe durch eine Ammoniak abspaltende Verbindung zu erreichen. Als solche wurde Formamid in der Siedehitze angewandt. Es konnte nur die Ausgangssubstanz isoliert werden. Beim 1-Amino-2-brom-anthrachinon versuchten wir die Einführung der Aminogruppe durch trockenes Erhitzen mit Ammoniumbicarbonat im Autoklaven bei 180—190°. Auch hier trat keine Reaktion ein.

Aus diesem Grunde benutzten wir zum Ersatz des Bromatoms in der 1-Amino-2-brom-anthrachinon-4-carbonsäure wäßriges Ammoniak, obwohl zu befürchten war, daß bei der zur Reaktion nötigen Temperatur eine Decarboxylierung stattfinden würde. Bei 200 bis 210° und einer Dauer von 5 Stunden wurde neben viel in Alkali unlöslichem Produkt (Decarboxylierung) zu etwa 20% eine rotbraune in Alkali lösliche Substanz isoliert. Durch Umfällen und Umkristallisieren aus Wasser konnte eine weitgehende Reinigung erzielt

[11]) Liebigs Ann. Chem. **405**, 116 (1914).
[12]) Agfa, DRP 293100 (1914); Frdl. **12**, 446.

werden. Die Analyse zeigt, daß sich unter intermolekularer Verknüpfung von 2 Anthrachinonmolekülen ein Anthrimid, wahrscheinlich VI, gebildet hat.



VI

Daneben gelang die Isolierung einer Substanz, die einen annähernd richtigen Stickstoffwert berechnet auf die Diaminoanthrachinoncarbonsäure ergab. Diese Substanz, welche zu etwa 5—10% isoliert wurde, völlig analysenrein zu erhalten, gelang nicht.

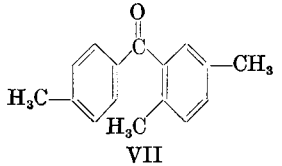
Führt man die Umsetzung bei 150—160° und einer Versuchsdauer von 20 Stunden durch, so wird zu etwa 60% d. Th. die gewünschte 1,2-Diaminoanthrachinon-4-carbonsäure erhalten. Als Nebenprodukte tritt auch hier das obengenannte Anthrimid auf.

Diaminoanthrachinondicarbonsäuren

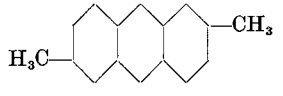
(nach Versuchen von Julius Fuchs)*)

1,5-Diamino-anthrachinon-2,6-dicarbonsäure (X)

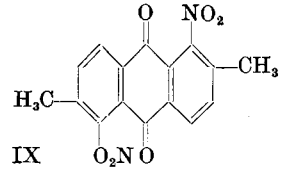
Zur Darstellung wurde folgende Synthese ausgeführt: p-Toluylsäurechlorid wurde mit p-Xylol der Reaktion nach Friedel-Crafts



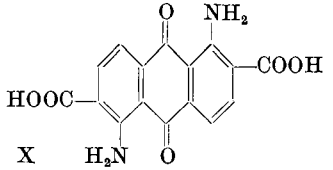
VII



VIII



IX



X

unterworfen, aus dem erhaltenen 2,5,4'-Trimethylbenzophenon (VII) durch längeres Erhitzen Wasser abgespalten und das entstandene 2,6-Dimethylanthracen (VIII) mit Chromsäure zum 2,6-Dimethylanthrachinon oxydiert[13]). Die Nitrierung erfolgte in Schwefelsäure

*) Dissertation, Mainz 1952.

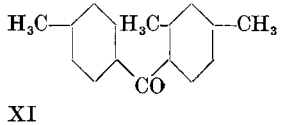
[13]) Morgan u. Coulson, Soc. chem. Soc. [London] **1929**, 2203.

mit Kaliumnitrat[14]). Das erhaltene 1,5-Dinitro-2,6-dimethyl-anthrachinon (IX) sollte zu der bisher unbekannten 1,5-Dinitro-anthrachinon-2,6-dicarbonsäure oxydiert werden. Es ist nun bekannt, daß o-Nitromethylanthrachinone der Oxydation einen ähnlich großen Widerstand entgegensetzen wie z. B. o-Nitrotoluol[15]). Iljinsky und Kasakowa[16]) haben das 1-Nitro-2-methylanthrachinon zu der entsprechenden Carbonsäure in 72—75-proc. Schwefelsäure mit Bichromat oxydiert. Die gleiche Reaktion wird mit Salpetersäure (d = 1,4) und Chromsäure in einem Patent der BASF[17]) beschrieben. Analog den beiden Vorschriften wurde nun die Oxydation zur Dinitrodicarbonsäure versucht. Es konnten jedoch keine befriedigenden Ausbeuten an sodalöslichem Produkt erzielt werden. Auch war die Ausbeute bei der Oxydation mit verdünnter Salpetersäure nach dem Verfahren von Elbs[18]) sehr gering. Erst bei einstündigem Erhitzen in 80-proc. Schwefelsäure auf 130—140° mit einem großen Überschuß an Bichromat konnte die Ausbeute an alkalilöslicher Substanz auf etwa 70% gesteigert werden. Bei allen Versuchen wurden neben der Dinitrodicarbonsäure immer kleinere Mengen der ebenfalls unbekannten 1,5-Dinitro-2-methyl-anthrachinon-6-carbonsäure isoliert. Die besten Ergebnisse bei der Oxydation konnten jedoch in rauchender Salpetersäure mit Chromsäure erzielt werden.

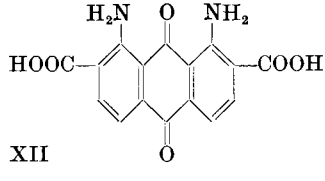
Die Reduktion der beiden Nitrogruppen mit Schwefelnatrium führte immer zu einem mit Schwefel verunreinigten Produkt. Durch Verküpung der Dinitrodicarbonsäure und nachfolgender Oxydation der Küpe mit Luftsauerstoff wurde die 1,5-Diamino-anthrachinon-2,6-dicarbonsäure jedoch in reiner Form erhalten.

1,8-Diamino-anthrachinon-2,7-dicarbonsäure (XII)

Die Synthese erfolgte auf analogem Weg wie die von X. Nur wurde als erster Schritt p-Toluylsäurechlorid mit m-Xylol zu XI kondensiert. XI wurde wie zuvor in das Anthracenderivat über-



XI



XII

[14]) Seer, Nature [London] **32**, 143 (1911).

[15]) BASF, DRP 229394; Frdl. **10**, 601; Terrens, Ber. dtsch. chem. Ges. **46**, 1638 (1913).

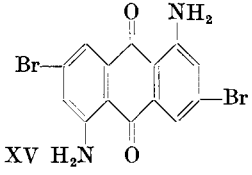
[16]) Chem. Zbl. **1941**, II, 3064.

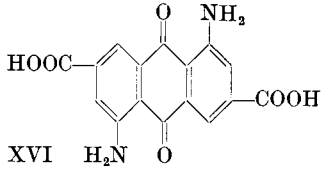
[17]) DRP 250742; Frdl. **11**, 594.

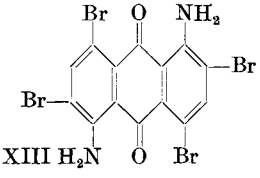
[18]) J. prakt. Chem. (2) **41**, 1 (1890); Elbs u. Eurich, Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 1361 (1887); Heller u. Schülke, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 3638 (1908); Willgerodt u. Maffezzoli, J. prakt. Chem. (2) **82**, 205 (1910); Fischer u. Ziegler, J. prakt. Chem. (2) **86**, 293 (1912).

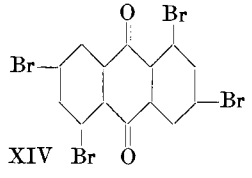
geführt, dieses oxydiert[13]) und schließlich nitriert[19]). Die Oxydation zur bisher unbekannten 1,8-Dinitro-anthrachinon-2,7-dicarbonsäure gelang ebenfalls mit guter Ausbeute in rauchender Salpetersäure mit Chromsäure.

1,5-Diamino-anthrachinon-3,7-dicarbonsäure (XVI)









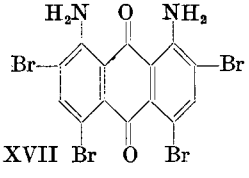
1,5-Diamino-anthrachinon wurde nach R. Scholl[20]) bromiert, und das entstandene 1,5-Diamino-2,4,6,8-tetrabrom-anthrachinon (XIII) durch Desaminierung in das 1,3,5,7-Tetrabrom-anthrachinon (XIV) übergeführt. Dies erfolgte durch Diazotierung und Verkochen des Bis-diazoniumsalzes in Alkohol. Es ist jedoch nicht ratsam, dabei nach der in einem Patent der Du Pont de Nemours[21]) angegebenen Vorschrift zu arbeiten, da ein sehr unreines Rohprodukt entsteht; ein Schmelzpunkt ist dort nicht angegeben. Durch Abwandlung derselben Vorschrift konnte ein wesentlich besseres Resultat erzielt werden. Auf Grund der verschiedenen Reaktionsfähigkeit der vier Bromatome — die in α-Stellung befindlichen sind wesentlich beweglicher — wurde nach Ullmann und Eiser[22]), die das 1-Amino-3-brom-anthrachinon aus 1,3-Dibromanthrachinon darstellen, mit p-Toluolsulfamid in Amylalkohol das bisher unbekannte 1,5-Bis-p-toluolsulfamido-3,7-dibromanthrachinon gewonnen. Dies läßt sich nun mit konz. Schwefelsäure zu dem in der Literatur noch nicht beschriebenen 1,5-Diamino-3,7-dibrom-anthrachinon (XV) verseifen. Analog einem Patent der Farbwerke Hoechst[23]) wurde der Austausch der beiden Halogen-

[19]) Mayer u. Günther, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 1455 (1930).
[20]) Scholl, Meyer u. Winkler, Liebigs Ann. Chem. **494**, 221 (1932).
[21]) A. P. 2063420, Chem. Zbl. **1937**, I, 4296; E. P. 475813, Chem. Zbl. **1938**, I, 3864.
[22]) Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 2158 (1916).
[23]) DRP 275517; Frdl. **12**, 444.

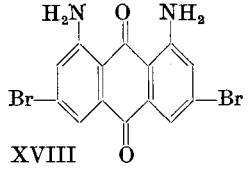
atome gegen Cyan-Gruppen versucht. Als günstigste Bedingungen zur Darstellung des bisher unbekannten 1,5-Diamino-3,7-dicyan-anthrachinons ergaben sich Temperaturen von 190—200° und eine Reaktionszeit von 20 Stunden. Durch Verseifung mit 80-proc. Schwefelsäure bei 100—110° wurde die gewünschte Säure (XVI) in quantitativer Ausbeute erhalten.

1,8-Diamino-anthrachinon-3,6-dicarbonsäure (XIX)

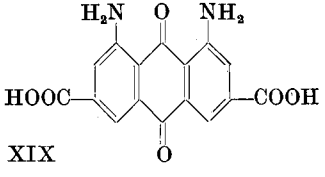
1,8-Diamino-2,4,5,7-tetrabrom-anthrachinon (XVII), das durch Bromierung in 10-proc. Schwefelsäure gewonnen wurde, ist bereits in einem Patent der BASF[24]) ohne Angabe eines Schmelzpunktes beschrieben worden. Sein Bis-diazoniumsulfat wurde in Alkohol zum 1,3,6,8-Tetrabromanthrachinon verkocht. Auch hierbei wurde von uns eine etwas abgeänderte Arbeitsweise angewandt, als sie in dem Patent von Du Pont[21]) angegeben ist. Die Umsetzung mit p-Toluolsulfamid führte zur 1,8-Bis-p-toluolsulfamido-Verbindung, die mit konz. Schwefelsäure zu dem bisher unbekannten 1,8-Diamino-3,6-dibrom-anthrachinon (XVIII) verseift wurde. Der Austausch der beiden restlichen Bromatome mit Kupfercyanür in Pyridin erfolgte unter den gleichen Bedingungen, wie sie bei der isomeren Verbindung angegeben sind, jedoch mit etwas besserer Ausbeute und führte zu dem in der Literatur noch nicht beschriebenen 1,8-Diamino-3,6-dicyan-anthrachinon. Durch Verseifung desselben wurde die gewünschte Säure (XIX) in quantitativer Ausbeute erhalten.



XVII



XVIII

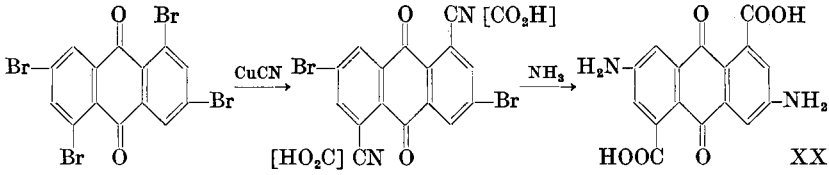


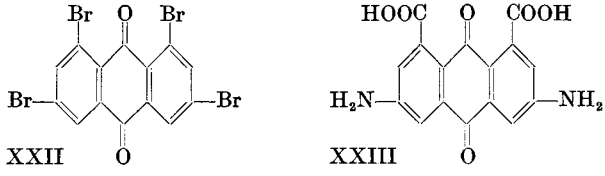
XIX

3,7-Diamino-anthrachinon-1,5-dicarbonsäure (XX)
und *3,6-Diamino-anthrachinon-1,8-dicarbonsäure* (XXIII)

Diese beiden Säuren sollten von den Tetrabrom-anthrachinonen XX und XXII aus auf folgendem Weg synthetisiert werden:

[24]) BASF, DRP 128845, Frdl. **6**, 317.

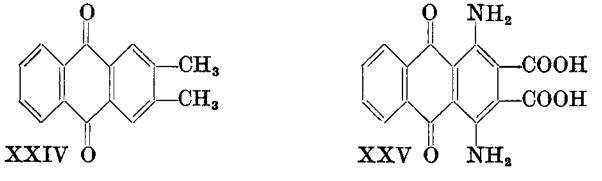




Um die 3,7-Dibrom-1,5-dicyan- und 3,6-Dibrom-1,8-dicyan-anthrachinone zu gewinnen, wurde auf das DRP 484633 der IG.[25]) zurückgegriffen, in dem der Ersatz von Halogen gegen die Cyangruppe mit Kupfercyanür in Benzylcyanid beschrieben wird. Die besten Ergebnisse konnten bei 125—130° und einer Reaktionszeit von 5 Stunden erzielt werden. Eine vorzügliche Reinigung des braunen Rohproduktes wurde durch einmaliges Umkristallisieren aus 68-proc. Salpetersäure erreicht. Die so erhaltenen gelb gefärbten Dibromdicyananthrachinone wurden mit 72-proc. Schwefelsäure zu den noch nicht beschriebenen Dibrom-anthrachinon-dicarbonsäuren verseift. In diesen Verbindungen waren jetzt nur noch die beiden Bromatome gegen Aminogruppen auszutauschen. Dies gelang bei 5-stündigem Erhitzen mit 25-proc. Ammoniak und etwas Kupfersulfat bei 200—210°.

1,4-Diamino-anthrachinon-2,3-dicarbonsäure (XXV)

Die Darstellung dieser Säure sollte vom 2,3-Dimethyl-anthrachinon (XXIV) aus versucht werden. Es war anzunehmen, daß durch



die beiden Methylgruppen die 1,4-Stellung so stark reaktionsfähig würde, daß bei der Dinitrierung die beiden Nitrogruppen in diese Stellen einträten, und nicht wie allgemein bei der Dinitrierung des 2-Methyl-anthrachinons in 1,5- bzw. 1,8-Stellung, zumal es Scholl[26]),

[25]) I. G., DRP 484663 (1925); Frdl. **16**, 1252.
[26]) Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 354 (1910).

gelungen ist, das 1,3-Dimethyl-anthrachinon mit rauchender Salpetersäure in 2,4-Stellung zu nitrieren, also sogar eine Nitrogruppe in β-Stellung einzuführen. Es zeigte sich jedoch, daß bei der Nitrierung in unserem Fall kein einheitliches Produkt erhalten wurde.

Nach 2-maligem Umkristallisieren aus Eisessig schmolz das Produkt unscharf bei 292—294°. Auch nach weiterem Umkristallisieren aus Eisessig und Nitrobenzol änderte sich der Schmelzpunkt nicht. Dieses Produkt wurde nun der Reduktion mit Schwefelnatrium unterworfen, wobei ein kristallisiertes, rotbraunes Diamino-dimethyl-anthrachinon gewonnen wurde, das von 205—240° schmolz. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Nitrobenzol stieg der unscharfe Schmelzpunkt auf 280—290°. Es konnte sich jedoch dabei nicht um das 1,4-Diamino-2,3-dimethylanthrachinon handeln, denn dieses ist von tief violetter Farbe und schmilzt bei 290—292°.

Wenn man das durch Nitrierung in rauchender Salpetersäure erhaltene Rohprodukt mit Natriumsulfit längere Zeit kocht, um die Nitrogruppen, die nicht in o-Stellung zu Methylgruppen stehen, durch Sulfosäure-Gruppen zu ersetzen[27]), so gelangt man zu dem gleichen Produkt vom Schmelzpunkt 292 bis 294°, das durch Umkristallisieren aus Eisessig und Nitrobenzol erhalten wurde. Wahrscheinlich wurde beim Kochen mit Natriumsulfit nur das 1,8-Dinitro-2,3-dimethyl-anthrachinon entfernt, denn wie Eder und Manoukian[28]) fanden, wird das 1,5-Dinitro-2-methyl-anthrachinon unter der Einwirkung von Natriumsulfit nicht verändert, während das 1,8-Dinitro-2-methyl-anthrachinon unter Bildung der Sulfosäure in Lösung geht. Demnach könnte es sich bei dem bei 292—294° schmelzenden Produkt hauptsächlich um das 1,5-Dinitro-2,3-dimethyl-anthrachinon neben wenig 1,4-Dinitro-2,3-dimethyl-anthrachinon handeln. Daß tatsächlich auch eine Nitrierung in 1,4-Stellung stattgefunden hat, konnte dadurch bewiesen werden, daß bei der Einwirkung von 60-proc. Oleum auf das gereinigte Nitrierungsprodukt mit anschließender Verseifung eine violettrote Lösung erhalten werden konnte.

Der Versuch, das 1,4-Diamino-2,3-dimethyl-anthrachinon[29]) nach einem Patent von H. Hopff[30]) durch Oxydation bei höherer Temperatur in alkalischer Lösung mit Sauerstoff unter Druck in die entsprechende Dicarbonsäure überzuführen, mißlang.

Beschreibung der Versuche

1-Amino-2-brom-4-cyan-anthrachinon

In einem Dreihalskolben wurden 38 g 1-Amino-2,4-dibrom-anthrachinon, 9,5 g Kupfercyanür und 150 ccm wasserfreies Pyridin 10 Stunden unter Rühren am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmasse in Wasser gegossen, das ausgefallene Produkt abgesaugt und zur Entfernung der Hauptmenge der Kupfersalze mit konz. Ammoniak gewaschen und anschließend zur Entfernung der letzten Spuren zweimal mit etwa 3-proc. Salpetersäure ausgekocht. Ausbeute 31,2 g vom Schmp. 270°.

Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Nitrobenzol erhält man die Substanz in großen, glänzenden, rotbraunen Nadeln vom Schmp. 271—273°. Ausbeute 23 g.

Aus der Mutterlauge können noch etwa 4—5 g gewonnen werden, so daß die Gesamtausbeute an reinem Produkt 28 g, 85% d. Th. beträgt.

$C_{15}H_7O_2N_2Br$ (327,1)	Gef.	C 55,08	H 2,35	N 8,60	Br 24,20
	Ber.	» 55,07	» 2,16	» 8,56	» 24,43

[27]) DRP 399471; Frdl. **14**, 859.
[28]) Helv. chim. Acta **9**, 679 (1926).
[29]) Marschalk, Koenig u. Ouroussoff, Bl. (5) **3**, 1545.
[30]) BASF, DRP 499994.

1-Amino-2,4-dicyan-anthrachinon

10 g 1-Amino-2-brom-4-cyan-anthrachinon, 3 g Kupfercyanür und 70 ccm wasserfreies Pyridin wurden im Autoklaven 20 Stunden auf 190—200° gehalten. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmasse in Wasser gegossen, das ausgefallene Produkt abgesaugt, zur Entfernung der Kupfersalze mit Ammoniak gewaschen und anschließend mit etwa 3-proc. Salpetersäure ausgekocht. Nach dem Absaugen, Neutralwaschen und Trocknen erfolgte Sublimation der Substanz bei 10 mm. Ausbeute 2,8 g, 33,5% d. Th.

Durch Umkristallisieren aus Nitrobenzol erhält man orange Nadeln, die bei 350° noch nicht geschmolzen sind; doch tritt ab 325° allmähliche Dunkelfärbung ein.

$C_{16}H_7O_2N_3$ (273,2)	Ber.	C 70,33	H 2,58	N 15,38
	Gef.	» 69,91	» 2,80	» 15,59

1-Amino-anthrachinon-2,4-dicarbonsäure

2 g 1-Amino-2,4-dicyan-anthrachinon und 40 ccm 80-proc. Schwefelsäure wurden 12 Stunden auf 100—110° erhitzt. Anschließend wurde die rote Lösung auf Eis gegossen, die ausgefallene Dicarbonsäure abgesaugt und mit verd. Natronlauge unter Sieden in Lösung gebracht. Nach dem Abfiltrieren von wenig Unlöslichem fiel die Säure bei Zugabe von verd. Salzsäure in orangen Flocken aus. Diese wurden abfiltriert, neutral gewaschen und getrocknet. Ausbeute 1,8 g, 79% d. Th.

Aus Nitrobenzol umkristallisiert, erhält man rotorange Nadeln, die bei 323 bis 325° schmelzen.

$C_{16}H_9O_6N$ (311,24)	Ber.	C 61,74	H 2,91	N 4,51
	Gef.	» 61,99	» 2,93	» 4,83

1-Cyan-2,4-dibrom-anthrachinon

38,1 g 1-Amino-2,4-dibrom-anthrachinon wurden auf dem Wasserbad in 200 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und nach dem Abkühlen unter Rühren 8 g feinpulverisiertes Natriumnitrit portionsweise eingetragen. Nach Zusatz von 100 g Eis, wobei die Temperatur 30° nicht übersteigen soll, blieb die Lösung etwa eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen. Hiernach erfolgte bis zur beginnenden Ausscheidung des schwerlöslichen Diazosulfats weitere Zugabe von Eis. Nach viertelstündigem Stehen wurde in Wasser gegossen und das auf diese Weise in leicht filtrierbarer Form erhaltene gelbe Diazosulfat scharf abgesaugt und 2- bis 3-mal mit kalter, gesättigter Natriumsulfatlösung ausgewaschen. Das Diazosulfat wurde in Wasser aufgeschlämmt und in kleinen Portionen in die auf 45—50° erwärmte Sandmeyerlösung (dargestellt aus 46 g krist. Kupfersulfat, 50 g Kaliumcyanid und 300 ccm Wasser) eingetragen. Das p_H der Sandmeyerlösung war vorher mit verd. Schwefelsäure auf 6—7 eingestellt worden. Nach Aufhören der heftigen Stickstoffentwicklung steigert man die Temperatur auf 75—80° und hält sie etwa $^1/_2$ Stunde konstant. Anschließend wurde heiß abgesaugt, mit heißem Wasser gewaschen und das Reaktionsprodukt mit verd. Salpetersäure zweimal ausgekocht, abgesaugt, neutral gewaschen und getrocknet. Ausbeute 36,5 g.

Die Reinigung des lehmfarbenen Rohproduktes erfolgte durch Suspendieren in etwa 350 ccm Eisessig und Versetzen mit in Wasser gelöstem Chromtrioxyd bei 60—70°. Die nach dem Erkalten abgesaugte und getrocknete Substanz wurde unter Zusatz von Tierkohle zweimal aus Eisessig umkristallisiert und ist für weitere Umsetzungen rein genug. Die Ausbeute beträgt 19,2 g, 49% d. Th. Zur Analyse wurde noch zweimal aus Eisessig umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 267—269°.

$C_{15}H_5O_2NBr_2$ (391,03)	Ber.	C 46,07	H 1,29	N 3,58	Br 40,87
	Gef.	» 46,16	» 1,35	» 3,88	» 40,91

2,4-Dibrom-anthrachinon-1-carbonsäureamid

Das Filtrat, welches bei der Filtration des mit Chromtrioxyd gereinigten Produktes anfiel, wurde durch Abdestillieren auf etwa die Hälfte eingeengt. Beim Erkalten fiel noch etwas Dibrom-cyananthrachinon aus, welches abgetrennt wurde. Durch weiteres Eindampfen der Mutterlauge bis zur beginnenden Kristallisation und nachheriges Umkristallisieren der abgetrennten Substanz aus o-Dichlorbenzol erhält man kleine, grünlichgelbe Nadeln, die bei 296—298° (Zers.) schmelzen. Ausbeute 1,5 g.

$C_{15}H_7O_3NBr_2$ (409,05)	Ber.	C 44,04	H 1,73	N 3,42	Br 39,07
	Gef.	» 44,11	» 1,94	» 3,43	» 38,70

1-Cyan-2-brom-4-oxy-anthrachinon

Stellt man bei der vorher beschriebenen Sandmeyer-Reaktion das p_H nicht auf 6—7 ein, so entsteht außerdem noch dieses Produkt.

Nach dem Erhitzen bis zum Aufhören der Stickstoffentwicklung säuert man mit verd. Schwefelsäure an (dies ist nötig, sonst geht beim Absaugen des Reaktionsproduktes die Hauptmenge der Substanz mit dem Filtrat weg), filtriert heiß, kocht den Rückstand zweimal mit verd. Salpetersäure aus, saugt ab und wäscht mit heißem Wasser so lange aus, bis bei einer Probe beim Zusatz von verd. Salzsäure kein Oxyanthrachinon mehr ausfällt. Die gelborange gefärbten Lösungen werden vereinigt, mit Salzsäure angesäuert und das ausgefallene Produkt abgesaugt. Aus Eisessig umkristallisiert erhält man gelbe Nadeln, die sich bei etwa 290° dunkel färben und bei 312° u. Zers. schmelzen. Ausbeute 1—2 g.

$C_{15}H_6O_3NBr$ (328,12)	Ber.	C 54,90	H 1,84	N 4,27	O 14,63	Br 24,36
	Gef.	» 54,99	» 1,84	» 4,56	» 15,1	» 24,62
	Ber. akt. H		0,307	Gef. akt. H	0,30	

1,4-Dicyan-2-brom-anthrachinon

30 g 1-Cyan-2,4-dibrom-anthrachinon, 7,5 g Kupfercyanür wurden in 150 ccm Benzylcyanid im Ölbad 5 Stunden unter öfterem Umrühren auf 125—130° erhitzt. Die Substanz ging teilweise mit bräunlicher Farbe in Lösung. Nach dem Erkalten wurden 250 ccm Methanol zugesetzt, die bräunlich gefärbte kristalline Substanz abgesaugt und zur Entfernung der Kupfersalze mit verd. Salpetersäure ausgekocht. Ausbeute 25,7 g.

Die Reinigung erfolgte durch Umristallisieren aus konz. Salpetersäure und aus Trichlorbenzol. Kleine gelbe Nadeln, die bei 350° noch nicht schmelzen.

$C_{16}H_5O_2N_2Br$ (337,1)	Ber.	C 57,00	H 1,50	N 8,31	Br 23,70
	Gef.	» 57,28	» 1,55	» 8,35	» 24,10

2-Brom-anthrachinon-1,4-dicarbonsäure

20 g 1,4-Dicyan-2-brom-anthrachinon wurden mit 200 ccm 80-proc. Schwefelsäure zum Sieden erhitzt. Kurz vor Erreichen der Siedetemperatur war fast alles mit gelber Farbe in Lösung gegangen. Dann färbte sich die Lösung rot und nach kurzer Zeit schied sich das Reaktionsprodukt in orangegefärbten Nadeln aus. Nach dem Erkalten wurde in Wasser gegossen, abgesaugt, einmal mit verd. Natronlauge und Salzsäure umgefällt, wieder abgesaugt, neutral gewaschen und getrocknet. Ausbeute 17,4 g, 78% d. Th.

Nach Umkristallisieren aus konz. Salpetersäure und Umfällen mit Natronlauge und Salzsäure wurden große, schwach gelbgefärbte Nadeln erhalten, die bei etwa 300° zu schmelzen beginnen.

$C_{16}H_7O_6Br$ (375,13)	Ber.	C 51,23	H 1,88	Br 21,30
	Gef.	» 51,51	» 2,17	» 20,92

2-Amino-anthrachinon-1,4-dicarbonsäure (III)

2 g 2-Brom-anthrachinon-1,4-dicarbonsäure, 100 ccm konz. wäßriges Ammoniak und etwas kristallisiertes Kupfersulfat wurden 6 Stunden im Autoklaven auf 120—130° erhitzt. Die rotgefärbte Lösung wurde filtriert und durch Kochen vom überschüssigen Ammoniak befreit. Beim Ansäuern mit Salzsäure fiel die orangegefärbte Aminodicarbonsäure aus. Nach dem Lösen in verd. Natronlauge, Reinigen mit Tierkohle und Fällen mit Salzsäure bei Siedehitze erhält man glänzende, orangegefärbte Nadeln, welche beim Trocknen bei 100—110° verwitterten. Ausbeute 1,5 g, 88% d. Th.

Die Analyse zeigte, daß die Substanz noch $^1/_2$ Mol Wasser enthielt.

$C_{16}H_9O_6N \cdot {}^1/_2H_2O$ (320,248)	Ber.	C 60,00	H 3,16	N 4,23	O 32,47
	Gef.	» 59,69	» 3,49	» 4,23	» 32,4

Zur Wasserbestimmung wurde die Substanz bei 1 mm und 110° 6 Stunden über Phosphorpentoxyd getrocknet.

Ber. $^1/_2H_2O$ 2,81 Gef. 3,27

1-Cyan-2-brom-anthrachinon-4-carbonsäure

Ansatz: 11,5 g 1-Amino-2-brom-anthrachinon-4-carbonsäure, 3 g feingepulvertes Natriumnitrit, 70 ccm konz. Schwefelsäure und 20 g Eis.

Sandmeyerlösung: 15 g krist. Kupfersulfat, 17 g Kaliumcyanid und 100 ccm Wasser.

Die Darstellung erfolgte analog der von 1-Cyan-2,4-dibrom-anthrachinon. Nur ist hierbei zu beachten, daß zur Isolierung des leichtlöslichen Diazosulfats festes Glaubersalz zugesetzt werden mußte. Ansäuren der Sandmeyerlösung war nicht nötig.

Nach dem Auskochen mit verd. Salpetersäure wurde die Säure in Soda gelöst, die rote Lösung von wenig Unlöslichem abfiltriert und mit Salzsäure wieder ausgefällt. Ausbeute 6,6 g, 55% d. Th.

Durch Umkristallisieren aus Eisessig unter Zusatz von Tierkohle wurden kleine hellgelbe Blättchen vom Schmp. 300—302° erhalten.

$C_{16}H_6O_4NBr$ (356,1)	Ber.	C 53,96	H 1,70	N 3,93	Br 22,44
	Gef.	» 54,06	» 1,87	» 4,21	» 22,65

1-Cyan-2-brom-4-p-toluolsulfamino-anthrachinon

30 g 1-Cyan-2,4-dibrom-anthrachinon, 13,8 g p-Toluolsulfamid, 7,8 g wasserfreies Kaliumacetat und 0,5 g Kupferacetat wurden mit 420 ccm wasserfreiem Isoamylalkohol $1^1/_2$ Stunden unter Rühren am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Cyan-dibrom-anthrachinon ging mit rotoranger Farbe in Lösung und nach einiger Zeit schied sich das Reaktionsprodukt in kleinen gelben Nadeln ab. Nach dem Erkalten wurde mit dem gleichen Volumen Methanol versetzt, abgesaugt und der mit Methanol gewaschene Rückstand zur Entfernung der anorganischen Salze zweimal mit Wasser ausgekocht. Für weitere Umsetzungen war das Produkt rein genug. Ausbeute 33,3 g, 90% d. Th.

Durch zweimaliges Umkristallisieren aus o-Dichlorbenzol unter Zusatz von Tierkohle wurden kleine zitronengelbe Nadeln erhalten, die bei 290—292° schmelzen.

$C_{22}H_{13}O_4N_2BrS$ (481,3)	Ber.	C 54,90	H 2,72	N 5,82	Br 16,60
	Gef.	» 54,86	» 2,70	» 5,78	» 16,62

4-Amino-2-brom-anthrachinon-1-carbonsäureamid

20 g 1-Cyan-2-brom-4-p-toluolsulfamino-anthrachinon (Rohprodukt) wurden mit 200 ccm konz. Schwefelsäure auf dem Wasserbad 10 Min. auf 50° erwärmt. Beim Eingießen in Eiswasser schied sich das freie Amid mit rotoranger Farbe aus. Nach dem Absaugen, Auswaschen bis zur neutralen Reaktion des Waschwassers und Trocknen ergab sich eine Ausbeute von 14,3 g.

Zur Analyse wurde aus Benzonitril umkristallisiert. Rotorange, stark glänzende Nadeln, die bei etwa 300° beginnen, sich dunkel zu färben.

$C_{15}H_8O_3N_2Br$ (345,154)	Ber.	C 52,19	H 2,63	N 8,12	Br 23,15
	Gef.	» 52,38	» 2,61	» 7,90	» 23,26

4-Amino-2-brom-anthrachinon-1-carbonsäure

20 g des Amids wurden mit 200 ccm 80-proc. Schwefelsäure 10 Stunden im Ölbad auf 100—110° erhitzt. Nach dem Eingießen in Wasser fiel die Säure in orangen Flocken aus, die abfiltriert, in verd. Natronlauge gelöst und von wenig Unlöslichem abfiltriert wurden. Bei Zusatz von verd. Salzsäure zur heißen Lösung schied sich die freie Carbonsäure ab. Ausbeute 18,2 g, 91% d. Th.

Aus Nitrobenzol umkristallisiert wurden rotorange breite Nadeln erhalten. Ein Schmp. war bis 350° nicht zu erkennen, da ab 300° allmähliche Dunkelfärbung eintrat.

$C_{15}H_8O_4NBr$ (346,138)	Ber.	C 52,04	H 2,33	N 4,05	Br 23,09
	Gef.	» 52,22	» 2,77	» 4,37	» 23,16

1-Amino-3-cyan-anthrachinon

a) Darstellung aus der 4-Amino-2-brom-anthrachinon-1-carbonsäure

5 g dieser Säure, 2 g Kupfercyanür und 50 ccm wasserfreies Pyridin wurden im Autoklaven 20 Stunden auf 190—200° erhitzt. Nach dem Eingießen in Wasser Absaugen des ausgefallenen Anthrachinons, Nachwaschen und Auskochen mit verd. Salpetersäure wurde die getrocknete Substanz bei 10 mm sublimiert. Ausbeute 1,1 g, 30,8% d. Th.

Der Schmp. der aus Toluol umkristallisierten Substanz liegt bei 263—264°.

$C_{15}H_8O_2N_2$ (248,2)	Ber.	C 72,58	H 3,25	N 11,29
	Gef.	» 72,74	» 3,45	» 11,11

b) Darstellung aus dem 1-Amino-3-brom-anthrachinon

10 g 1-Amino-3-brom-anthrachinon, 4 g Kupfercyanür und 70 ccm wasserfreies Pyridin wurden im Autoklaven auf 190—200° erhitzt. Aufarbeitung wie unter a). Ausbeute 3,4 g, 41,5% d. Th.

Rote Nadeln vom Schmp. 263—264°.

1-Amino-anthrachinon-3-carbonsäure

2 g 1-Amino-3-cyan-anthrachinon wurden mit 20 ccm 80-proc. Schwefelsäure 10 Stunden auf 100—110° erhitzt. Die Aufarbeitung gestaltete sich analog wie bei der 4-Amino-2-brom-anthrachinon-1-carbonsäure. Die Ausbeute war quantitativ. Zur Analyse wurde aus Eisessig umkristallisiert. Rote Nadeln vom Schmp. 338—340°.

$C_{15}H_9O_4N$ (267,23)	Ber.	C 67,41	H 3,39	N 5,25
	Gef.	» 67,29	» 3,59	» 5,48

1-Amino-2-brom-anthrachinon-4-carbonsäure

20 g 1-Amino-2-brom-4-cyan-anthrachinon wurden mit 200 ccm 80-proc. Schwefelsäure 12 Stunden im Ölbad auf 100—110° erhitzt. Die Aufarbeitung wurde wie bei der 4-Amino-2-brom-anthrachinon-1-carbonsäure durchgeführt. Ausbeute 17,6 g, 83% d. Th.

Zur Analyse wurde einmal aus Eisessig umkristallisiert, die Substanz in glänzenden rotbraunen Nadeln erhalten, die bei 264° (Zers.) schmelzen.

$C_{15}H_8O_4NBr$ (346,14)	Ber.	C 52,04	H 2,33	N 4,05	Br 23,09
	Gef.	» 52,15	» 2,55	» 4,32	» 23,20

Äthylester. 5 g Säure wurden mit 125 ccm abs. Alkohol und 7,5 ccm konz. Schwefelsäure 24 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Der nach dem Erkalten abgesaugte Ester ergab nach der Umkristallisation aus Alkohol rotorange Nadeln vom Schmp. 197—198°. Ausbeute 5,2 g, 96% d. Th.

$C_{17}H_{12}O_4NBr$ (374,2)	Ber.	C 54,56	H 3,23	N 3,74	Br 21,36
	Gef.	» 54,86	» 3,39	» 3,73	» 21,30

1,2-Diaminoanthrachinon-4-carbonsäure

2 g 1-Amino-2-brom-anthrachinon-4-carbonsäure wurden mit 100 ccm konz. wäßrigem Ammoniak und etwas Kupfersulfat 15 Stunden im Autoklaven auf 150—160° erhitzt. Aus der durch Abdampfen von überschüssigem Ammoniak befreiten Lösung fiel nach dem Abfiltrieren beim Ansäuern mit verd. Ameisensäure die Diaminocarbonsäure in violetten Farben aus. Ausbeute 1 g, 61% d. Th.

Durch Umfällen mit verd. Natronlauge und Ameisensäure unter Zusatz von Tierkohle wurden kleine tiefviolette Nadeln erhalten. Ein Schmp. war wegen der dunklen Farbe der Substanz nicht zu erkennen.

$C_{15}H_{10}O_4N_2$ (282,2)	Ber.	C 63,83	H 3,57	N 9,92
	Gef.	» 63,62	» 3,74	» 9,19

1,5-Dinitro-anthrachinon-2,6-dicarbonsäure

15 g 1,5-Dinitro-2,6-dimethyl-anthrachinon werden in 500 ccm Salpetersäure (98—100-proc.) bei 55—60° gelöst und bei dieser Temperatur im Verlauf von etwa $^1/_2$ Stunde 20 g wasserfreies Chromsäureanhydrid unter gutem Rühren eingetragen. Schon nach kurzer Zeit scheidet sich ein dicker Brei der Dinitrodicarbonsäure neben Chrom-III-oxyd ab. Zur Beendigung der Reaktion wird noch 2 Stunden lang bei der angegebenen Temperatur gerührt, dann das Reaktionsprodukt in Wasser eingetragen, abgesaugt und durch Auskochen mit Wasser von der anhaftenden Salpetersäure befreit. Zur Entfernung des Chrom-III-oxyds wird mit konz. Salzsäure bis zu dessen Auflösung gekocht, mit Wasser verdünnt, filtriert und mit Wasser gewaschen. Zur völligen Reinigung wird das Produkt in verd. Natronlauge gelöst, filtriert und mit verd. Salzsäure in hellgelben Flocken gefällt. Dieselben werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen bis dasselbe neutral reagiert und getrocknet. Ausbeute 16,9 g 95% d. Th. Die Säure ist in diesem Zustand sehr rein und kann zu weiteren Umsetzungen direkt benutzt werden. Aus Dimethylformamid umkristallisiert, werden gelbe Nadeln erhalten, die nicht bis 350° schmelzen.

$C_{16}H_6O_{10}N_2$ (386,2)	Ber.	C 49,76	H 1,56	O 41,43	N 7,25
	Gef.	» 49,81	» 1,30	» 41,2	» 7,19

1,5-Dinitro-2-methyl-anthrachinon-6-carbonsäure

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgt analog der der 1,5-Dinitro-anthrachinon-2,6-dicarbonsäure mit dem Unterschied, daß nur die Hälfte des dort eingesetzten Chromsäureanhydrids verwendet wird. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren des Natriumsalzes aus verd. Natronlauge. Aus dem Natriumsalz wird dann mit Salzsäure die Säure in Freiheit gesetzt. Ausbeute 70% d. Th.

Die Säure schmilzt nicht bis 350°, sie färbt sich ab 300° langsam dunkel.

$C_{16}H_8O_8N_2$ (356,2)	Ber.	C 53,94	H 2,27	O 35,93	N 7,86
	Gef.	» 54,00	» 2,49	» 35,8	» 7,85

1,5-Diamino-anthrachinon-2,6-dicarbonsäure (X)

1 g 1,5-Dinitro-anthrachinon-2,6-dicarbonsäure werden in 100 ccm 2n-Natronlauge gelöst und bei Zimmertemperatur langsam mit 4 g Natrium-dithionit versetzt. Die entstandene Küpe der Diamino-dicarbonsäure und das überschüssige

Natriumdithionit werden nun oxydiert, indem 30 Min. ein kräftiger Luftstrom durch die Lösung geblasen wird. Aus der filtrierten Lösung fällt dann mit Salzsäure die Diamino-dicarbonsäure in roten Flocken. Dieselben werden filtriert, neutral gewaschen und getrocknet. Ausbeute quantitativ.

Sie schmilzt nicht bis 350° und stimmt in ihren Eigenschaften mit der in dem DRP 464863 über das Diisoxazol dargestellten Verbindung vollkommen überein.

$C_{16}H_{10}O_6N_2$ (326,2)	Ber.	C 58,90	H 3,09	O 29,43	N 8,58
	Gef.	» 58,61	» 3,47	» 29,3	» 8,96

1,8-Dinitro-anthrachinon-2,7-dicarbonsäure

Die Darstellung erfolgt analog der 1,5-Dinitro-anthrachinon-2,6-dicarbonsäure. Nur werden zum Lösen von 15 g 1,8-Dinitro-2,7-dimethyl-anthrachinon 300 ccm Salpetersäure benötigt. Aus Dimethylformamid umkristallisiert werden gelbe Nadeln erhalten. Sie schmelzen nicht bis 350°. Ausbeute 89% d. Th.

$C_{16}H_6O_{10}N_2$ (386,2)	Ber.	C 49,76	H 1,56	O 41,43	N 7,25
	Gef.	» 49,66	» 1,92	» 41,2	» 7,41

1,8-Diamino-anthrachinon-2,7-dicarbonsäure (XII)

Die Darstellung erfolgt analog der der isomeren 1,5-Diamino-anthrachinon-2,6-dicarbonsäure. Bei quantitativer Ausbeute stimmen ihre Eigenschaften ebenfalls mit der in dem DRP 464863 dargestellten Verbindung überein. Sie schmilzt nicht bis 350°.

$C_{16}H_{10}O_6N_2$ (326,2)	Ber.	C 58,90	H 3,09	O 29,43	N 8,58
	Gef.	» 58,70	» 3,40	» 29,50	» 8,27

1,3,5,7-Tetrabrom-anthrachinon (XX)

50 g 1,5-Diamino-2,4,6,8-tetrabrom-anthrachinon werden in 250 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und bei 20—25° mit 13,5 g feinpulverisiertem Natriumnitrit versetzt. Darauf werden 250 g Eis unterhalb 40° langsam zugesetzt und die Lösung zur vollständigen Diazotierung 30 Min. lang bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Nach dem Verdünnen mit Eis auf das Volumen von 1 Liter und kurzem Stehen (10 Min.) bei 0° wird das ausgefallene Bis-diazoniumsulfat abgesaugt, mit 100 ccm eiskalter, gesättigter Natriumsulfatlösung gewaschen und in eine Aufschlämmung von 15 g Kupferoxydul in 500 ccm Äthanol eingetragen. Nachdem die stürmische Stickstoffentwicklung aufgehört hat, wird die Suspension noch 10 Min. auf dem Wasserbad im Sieden gehalten, nach dem Erkalten filtriert und der Rückstand zur Entfernung der Kupfersalze mit etwa 10-proc. Salpetersäure ausgekocht, filtriert, neutral gewaschen und getrocknet. 43 g braunes Rohprodukt. Zur Reinigung wird das feinpulverisierte Rohprodukt in 250 ccm Eisessig suspendiert, mit etwa 5 g Chromsäureanhydrid versetzt und am besten über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Unter Selbsterwärmung werden dabei die Verunreinigungen oxydiert und gehen in Lösung, bzw. werden vollständig beseitigt. Am nächsten Morgen wird noch etwa 10 Min. zum Sieden erhitzt, nachdem vorher — je nach Bedarf — noch etwas Chromsäureanhydrid zugefügt wurde. Die erkaltete Suspension wird dann filtriert, der Rückstand mit Wasser gewaschen und getrocknet. 41 g gelbes Tetrabromanthrachinon, 87% d. Th. Durch wiederholtes Umkristallisieren aus o-Dichlorbenzol unter Zusatz von Tierkohle erhält man gelbe Nadeln vom Schmp. 273—275°.

$C_{14}H_4O_2Br_4$ (523,8)	Ber.	C 32,10	H 0,77	Br 61,02
	Gef.	» 32,49	» 0,5	» 60,95

1,5-Bis-(p-toluolsulfamido)-3,7-dibrom-anthrachinon

10 g 1,3,5,7-Tetrubrom-anthrachinon werden mit 9,5 g p-Toluolsulfamid, 7 g wasserfreiem Kaliumacetat und etwas Kupferacetat in 200 ccm wasserfreiem Amylalkohol 3 Stunden lang unter Rühren im Sieden gehalten. Schon nach

kurzer Zeit scheidet sich das Reaktionsprodukt in Nadeln aus. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und der mit Methanol gewaschene Rückstand mit Wasser wiederholt ausgekocht und getrocknet. Ausbeute 12,9 g, 96% d. Th.

Aus Nitrobenzol umkristallisiert erhält man goldgelbe Nadeln, die bis 350° nicht schmelzen.

$C_{28}H_{20}O_6N_2Br_2S_2$ (704,4)	Ber.	C 47,74	H 2,86	N 3,98	Br 22,69
	Gef.	» 47,76	» 3,01	» 4,23	» 22,91

1,5-Diamino-3,7-dibrom-anthrachinon

15 g des Sulfamids werden mit 250 ccm konz. Schwefelsäure 4—5 Stunden lang auf dem Wasserbad erwärmt, wobei unter Lösung Verseifung eintritt. Nachdem von geringen Resten unverseiften Produktes abfiltriert ist, wird das Reaktionsprodukt durch Eingießen des Filtrates in Wasser als orangerote Flocken gefällt. Ausbeute 8,25 g, 98% d. Th.

Aus Nitrobenzol umkristallisiert erhält man schöne, rotbraune Nadeln, die bis 350° nicht schmelzen.

$C_{14}H_8O_2N_2Br_2$ (396,0)	Ber.	C 42,45	H 2,04	N 7,07	Br 40,36
	Gef.	» 42,28	» 2,16	» 6,92	» 40,52

1,5-Diamino-3,7-dicyan-anthrachinon

5 g 1,5-Diamino-3,7-dibrom-anthrachinon, 2,5 g Kupfercyanür und 100 ccm wasserfreies Pyridin werden im Autoklaven 20 Stunden lang auf 190—200° erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Lösung in Wasser gegossen, die ausgefallene braunschwarze Masse abfiltriert, mit 3-proc. Salpetersäure ausgekocht und getrocknet. Nun wird das Reaktionsprodukt (3,8 g) bei 300°/12 sublimiert. Das rotbraune Sublimat wird durch Umkristallisieren aus Benzonitril in kleinen rotbraunen Nädelchen erhalten, die bis 350° nicht schmelzen. Ausbeute 1,3 g, 35,7% d. Th.

$C_{16}H_8O_2N_4$ (288,2)	Ber.	C 66,66	H 2,80	N 19,44
	Gef.	» 67,00	» 2,82	» 19,69

1,5-Diamino-anthrachinon-3,7-dicarbonsäure (XVI)

1 g 1,5-Diamino-3,7-dicyan-anthrachinon wird mit 10 ccm 80-proc. Schwefelsäure 12 Stunden lang auf 100° erhitzt, die erkaltete Lösung in Wasser eingegossen, die gefällte Säure abfiltriert, ausgewaschen und aus verd. Natronlauge mit Salzsäure in rotorangen Flocken gefällt. Ausbeute quantitativ.

Aus wasserhaltigem Dimethylformamid umkristallisiert, erhält man rotbraune Nadeln, die bis 350° nicht schmelzen.

$C_{16}H_{10}O_6N_2$ (326,2)	Ber.	C 58,90	H 3,09	O 29,43	N 8,58
	Gef.	» 58,70	» 3,43	» 29,7	» 8,27

1,8-Diamino-2,4,5,7-tetrabrom-anthrachinon

50 g 1,8-Diamino-anthrachinon werden in 150 ccm konz. Schwefelsäure bei etwa 70° gelöst, die Lösung wird in 1,5 l Wasser eingegossen. Nun läßt man unter kräftigem Rühren langsam 50 ccm Brom eintropfen und führt die Bromierung durch kräftiges Schütteln über Nacht zu Ende. Das Bromierungsprodukt wird dann abgesaugt und wiederholt mit Wasser ausgekocht. Nach dem Trocknen liegt der Schmp. bei 290—305°. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Nitrobenzol erhält man rote Nädelchen vom Schmp. 322—323°. Ausbeute 81 g, 70% d. Th.

$C_{14}H_6O_2N_2Br_4$ (553,9)	Ber.	C 30,36	H 1,09	N 5,06	Br 57,72
	Gef.	» 30,59	» 1,50	» 5,04	» 57,4

1,3,6,8-Tetrabrom-anthrachinon (XXII)

50 g 1,8-Diamino-2,4,5,7-tetrabrom-anthrachinon werden in 270 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und bei 20—25° mit 13,5 g feinpulverisiertem Natriumnitrit versetzt, darauf 150 g Eis unterhalb 40° langsam zugegeben und die Lösung zur vollständigen Diazotierung 30 Min. lang im Eisbad stehen gelassen. Nun wird das Bis-diazoniumsulfat abfiltriert und in eine Aufschlämmung von 15 g Kupferoxydul in 500 ccm Äthanol eingetragen.

Aufarbeitung wie bei 1,3,5,7-Tetrabrom-anthrachinon.

An Rohprodukt werden 43 g, 91% d. Th. erhalten. Durch wiederholtes Umkristallisieren aus o-Dichlorbenzol unter Zusatz von Tierkohle erhält man gelbe Nadeln, die sich bei langsamer Kristallisation zu Blättchen verbreitern mit einem Schmp. von 293—295°.

$C_{14}H_4O_2Br_4$ (523,8)	Ber.	C 32,10	H 0,77	Br 61,02
	Gef.	» 32,20	» 1,11	» 60,6

1,8-Bis-(p-toluolsulfamido)-3,6-dibrom-anthrachinon

Die Darstellung erfolgt analog der isomeren Verbindung (S. 178).

Das aus der Reaktionslösung in roten Nadeln ausgefallene Kaliumsalz wird abfiltriert, mit Methanol und anschließend mit Wasser gewaschen. Um das Salz in die freie Toluolsulfamido-Verbindung überzuführen, wird es mit 100 ccm konz. Salzsäure so lange bei Zimmertemperatur gerührt, bis die rote Farbe verschwunden ist. Die Suspension wird mit Wasser verdünnt, filtriert, der Rückstand neutral gewaschen und getrocknet. Ausbeute 13,1 g, 98% d. Th.

Aus o-Dichlorbenzol umkristallisiert erhält man orange Blättchen vom Schmp. 268—270°.

$C_{28}H_{20}O_6N_2Br_2S_2$ (704,4)	Ber.	C 47,74	H 2,86	N 3,98	Br 22,69
	Gef.	» 47,75	» 3,18	» 4,09	» 22,64

1,8-Diamino-3,6-dibrom-anthrachinon

Die Darstellung erfolgt wie die der isomeren Verbindung (S. 179) mit dem Unterschied, daß die Verseifung mit konz. Schwefelsäure bereits durch $^1/_2$-stünd. Erhitzen auf dem Wasserbad beendet ist. Ausbeute 98% d. Th.

Aus Nitrobenzol erhält man braunrote Nadeln vom Schmp. 320—322°.

$C_{14}H_8O_2N_2Br_2$ (396,0)	Ber.	C 42,45	H 2,04	N 7,07	Br 40,36
	Gef.	» 42,52	» 2,25	» 7,37	» 40,60

1,8-Diamino-3,6-dicyan-anthrachinon

Die Darstellung erfolgt wie auf S. 179 beschrieben. Das aus Benzonitril umkristallisierte Sublimat wird in rotbraunen Nadeln erhalten, die bis 350° nicht schmelzen. Ausbeute 41% d. Th.

$C_{16}H_8O_2N_4$ (288,2)	Ber.	C 66,66	H 2,80	N 19,44
	Gef.	» 67,10	» 2,96	» 19,59

1,8-Diamino-anthrachinon-3,6-dicarbonsäure

Darstellung analog wie auf S. 179 beschrieben. Ausbeute quantitativ.

Aus Nitrobenzol umkristallisiert erhält man rotbraune Nädelchen, die bis 350° nicht schmelzen.

$C_{16}H_{10}O_6N_2$ (326,2)	Ber.	C 58,90	H 3,09	O 29,43	N 8,58
	Gef.	» 58,73	» 3,35	» 29,0	» 8,32

3,7-Dibrom-1,5-dicyan-anthrachinon

15 g 1,3,5,7-Tetrabrom-anthrachinon werden mit 5,25 g Kupfercyanür in 75 ccm Benzylcyanid suspendiert und unter gelegentlichem Umschütteln 5 Stunden lang bei 125—130° gehalten. Nach dem Erkalten verdünnt man mit 200 ccm Methanol, saugt das Reaktionsprodukt ab und kocht es mit etwa 20-proc. Salpetersäure aus. 11,85 g braunes Rohprodukt, das bei 300° zu schmelzen beginnt. Zur Reinigung wird aus 500 ccm 68-proc. Salpetersäure umkristallisiert, die Mutterlauge mit Wasser verdünnt und das ausgefallene Produkt mit dem umkristallisierten vereinigt. 10,85 g, 91% d. Th. vom Schmp. über 320°. Das Umkristallisieren aus Salpetersäure hat den Vorzug, daß von dem gewünschten Produkt nichts verlorengeht, die Verunreinigungen jedoch durch Oxydation entfernt werden. Aus Trichlorbenzol umkristallisiert erhält man gelbe Nadeln, die bis 350° nischt schmelzen.

$C_{16}H_4O_2N_2Br_2$ (416,0)	Ber.	C 46,19	H 0,97	N 6,73	Br 38,42
	Gef.	» 46,48	» 1,23	» 6,88	» 37,92

3,7-Dibrom-anthrachinon-1,5-dicarbonsäure

10 g 3,7-Dibrom-1,5-dicyan-anthrachinon werden mit 110 ccm konz. Schwefelsäure und 66 ccm Wasser 30 Min. lang im Sieden gehalten, nach dem Erkalten wird in Wasser eingetragen, die ausgefallene Säure abfiltriert und aus verd. Natronlauge bei Siedetemperatur mit verd. Salzsäure in hellgelben Nädelchen gefällt. 8,8 g, 80% d. Th. Schmp. > 350°.

$C_{16}H_6O_6Br_2$ (454,0)	Ber.	C 42,32	H 1,33	O 21,15	Br 35,20
	Gef.	» 42,50	» 1,73	» 21,5	» 35,4

3,7-Diamino-anthrachinon-1,5-dicarbonsäure

3 g 3,7-Dibrom-anthrachinon-1,5-dicarbonsäure werden mit 10 ccm 25-proc. Ammoniak und etwas Kupfersulfat im Autoklaven 5 Stunden lang auf 200—210° erhitzt. Nach dem Erkalten haben sich große Blättchen des Ammoniumsalzes abgeschieden. Nun wird die Lösung mit etwas Natronlauge versetzt, das Ammoniak verdampft und die alkalische Lösung kurze Zeit mit etwas Tierkohle gekocht. Aus dem bei Siedetemperatur mit Ameisensäure angesäuerten Filtrat fällt die Diamino-dicarbonsäure in braunroten Nädelchen aus. Ausbeute 1,23 g, 70% d. Th. Schmp. > 350°.

$C_{16}H_{10}O_6N_2$ (326,2)	Ber.	C 58,90	H 3,09	N 8,58
	Gef.	» 58,83	» 3,13	» 8,30

3,6-Dibrom-1,8-dicyan-anthrachinon

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgt analog wie oben beschrieben. Das aus 68-proc. Salpetersäure umkristallisierte Produkt beginnt bei 350° zu schmelzen. Ausbeute 10,3 g, 87% d. Th.

Nach dem Umkristallisieren aus Trichlorbenzol erhält man gelbe Blättchen vom Schmp. 353—355°.

$C_{16}H_4O_2N_2Br_2$ (416,0)	Ber.	C 46,19	H 0,97	N 6,73	Br 38,42
	Gef.	» 46,21	» 1,30	» 6,90	» 38,74

3,6-Dibrom-anthrachinon-1,8-dicarbonsäure

Die Darstellung erfolgt analog wie die der isomeren Säure. Ausbeute 7 g, 64% d. Th.

$C_{16}H_6O_6Br_2$ (454,04)	Ber.	C 42,32	H 1,33	O 21,15	Br 35,20
	Gef.	» 42,54	» 1,37	» 21,3	» 34,87

3,6-Diamino-anthrachinon-1,8-dicarbonsäure (XXIII)

Die Darstellung und Reinigung erfolgt wie bei der isomeren Säure (S. 181). Aus dem mit Ameisensäure angesäuerten Filtrat kristallisiert beim Erkalten die Diamino-dicarbonsäure in rotbraunen Nädelchen aus. Ausbeute 65—70% d. Th.

Die so erhaltenen Nädelchen haben bei der Kristallisation $^1/_2$ Mol Wasser eingeschlossen.

$C_{16}H_{10}O_6N_2 \cdot {}^1/_2H_2O$ (335,3)	Ber.	C 57,32	H 3,30	O 31,02
	Gef.	» 57,21	» 3,58	» 31,1

Nach dem Trocknen i. V. bei 54°/0,001 wurde ein Gewichtsverlust von 3,7% festgestellt, wobei jedoch gleichzeitig Sublimation eintrat.

Ber.	C 58,90	H 3,09	N 8,58
Gef.	» 58,68	» 3,92	» 8,30

Änderungen des Molekülbaus bei chemischen Reaktionen IX: Die Umsetzung von endo- und exo-Fenchylamin mit salpetriger Säure

Von *Walter Hückel* und *Ulrich Ströle*

(Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen)

(Eingelaufen am 9. November 1953)

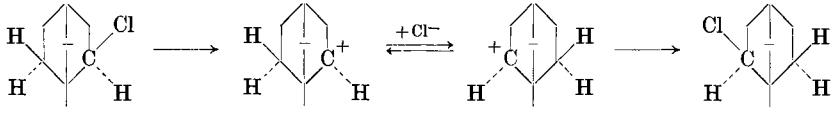
Den ersten wichtigen Schritt zum Verständnis der Pinakolin- und Retropinakolin-Umlagerung hat H. Meerwein[1]) getan, indem er als Zwischenstufe ein Kation mit einem Elektronensextett am Kohlenstoff annahm, welches, wegen seiner Oktettlücke instabil, eine Umlagerung erleidet. Die dafür erbrachten experimentellen Beweise zeigen, daß die genannten Umlagerungsreaktionen von polarem Typus sind; nach der später von Ch. K. Ingold geschaffenen Systematik der Substitutionsreaktionen sind sie in der ursprünglich von Meerwein gegebenen Form der Theorie in den Typus S_N 1 der nucleophilen Substitutionen einzuordnen[2]).

Offen bleibt jedoch nach dem von Meerwein beigebrachten experimentellen Beweismaterial die Frage, ob eine Umlagerung in allen Fällen, in denen man ein Kation als Zwischenstufe anzunehmen hat, in der gleichen Richtung geht, und gibt damit der Möglichkeit

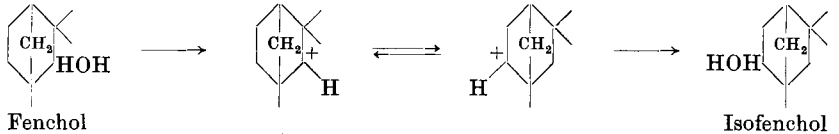
[1]) H. Meerwein u. K. van Emster, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 2500 (1922); H. Meerwein u. R. Wortmann, Liebigs Ann. Chem. **435**, 200 (1924); H. Meerwein u. F. Montfort, ebenda S. 207.

[2]) Daß die Reaktion auch kontinuierlich nach dem Schema S_N 2 der Substitutionsreaktionen vor sich gehen kann (so z. B. W. Hückel, Die Umlagerungen des Pinens, Nachr. Akad. Wiss. Göttingen, Math. Phys. Kl. 1941; Fiat Rev. of German Science, Naturforsch. u. Medizin in Deutschland 1939—1946, Bd. 34, Theoret. org. Chemie I, S. 133), möge hier vorläufig außer Betracht bleiben.

Raum, im instabilen Kation noch andere Reorganisationen vor sich gehen zu lassen, als dem Schema der Atomverschiebung bei der Wagner-Meerweinschen Retropinakolin-Umlagerung entspricht. Zu diesem Punkt hat sich bereits Meerwein selber geäußert, als er nach einer Erklärung für die außer der Umlagerung häufig stattfindenden Racemisierungen in der Campher-Reihe suchte. Er fand eine solche in einer 2,6-Verschiebung des als Anion abgespaltenen Substituenten, durch welche sich das Isobornylchlorid in sein Spiegelbild verwandeln würde[3]).



Dabei weist er allerdings gleichzeitig darauf hin, daß Analogiebeweise für eine solche 2,6-Verschiebung bislang nicht vorlägen, man aber auf gleiche Weise die wesentlich mannigfaltigeren Umlagerungen die der Fenchan-Reihe verständlich machen könne, z. B. die Bildung von Isofenchol aus Fenchol bei der Bertram-Walbaumschen Reaktion mit Eisessig-Schwefelsäure und die Bildung der auf verschiedene Weisen aus Fenchol zu erhaltenden Fenchene:



Fenchol Isofenchol

Aus Isofenchol könnte direkt das δ-Fenchen entstehen, β- und γ-Fenchen würden daraus durch eine normale Wagner-Meerwein-Umlagerung des Isofenchylkations hervorgehen können.

Für die Racemisierungen in der Campher-Reihe konnten J. Bredt[4]) und J. Houben[5]) gleichzeitig beweisen, daß für sie nicht eine 2,6-Verschiebung verantwortlich zu machen ist, sondern die Nametkinsche Umlagerung der Ester des tertiären Alkohols Camphenhydrat, die über dessen Kation verläuft. In der Fenchanreihe liefern die Versuche von G. Komppa und G. Nyman[6]) den Beweis, daß jedenfalls bei den von ihnen innegehaltenen Bedingungen, z.B. bei der Wasserabspaltung mit Bisulfat, eine einfache 2,6-Verschiebung zur Erklärung der Bildung von β-, γ- und δ-Fenchen nicht herangezogen werden kann, wenn auch eine restlose Erklärung des Reaktionsverlaufs durch sie nicht gegeben wird. Auch die unter anderen Bedingungen, nämlich mit Eisessig-Schwefelsäure nach Bertram-

[3]) H. Meerwein, Liebigs Ann. Chem. **435**, 213 (1924).
[4]) J. Bredt, J. prakt. Chem. [2] **131**, 141 (1931).
[5]) J. Houben u. E. Pfankuch, Liebigs Ann. Chem. **498**, 196 (1931).
[6]) Liebigs Ann. Chem. **535**, 252 (1938).

Walbaum bewirkte Umlagerung von β-*(exo)*-Fenchol in α-*(exo)*-Isofenchol, die Toivonen[7]) eingehend studiert hat, läßt sich nicht einfach mit einer 2,6-Verschiebung deuten.

Dagegen haben S. Beckmann und R. Bamberger[8]) in der Reihe des Apofenchans, welchem das am Brückenkopf des Fenchans stehende Methyl fehlt, eine 2,6-Verschiebung bei der Umsetzung des Apofenchylamins (Camphenilylamins) mit salpetriger Säure beobachtet. Sie erhielten dabei außer normaler Substitution — die zum Camphenilol führt — und normaler Abspaltung — die den tricyclischen Kohlenwasserstoff Apocyclen ergibt — sowie normaler Wagner-Meerwein-Umlagerung — Apoisoborneol — auch, wenngleich in geringer Menge, das Apoisofenchol. Das für dessen Bildung als Zwischenstufe in Betracht kommende Apocyclen konnten sie als intermediäres Produkt ausschließen, da es sich unter den Versuchsbedingungen als beständig erwies.

In der gleichen Richtung wie diese Arbeit geht die vorliegende Untersuchung in der Fenchan-Reihe, die, seit 1943 geplant, bereits im Gange war, als die Arbeit von Beckmann und Bamberger erschien. Sie hat, wie vorweggenommen werden soll, bemerkenswerterweise ein anderes Ergebnis; man darf also von der Reihe des Fenchans nicht auf die Reihe des Apofenchans schließen und umgekehrt.

Die Idee, welche der vorliegenden Untersuchung zugrunde liegt, ist bereits am Anfange ausgesprochen: Erfahren die bei verschiedenen Reaktionswegen als unstabile Zwischenstufen anzunehmenden Kationen stets Umlagerungen in der gleichen Richtung, oder hängt diese Richtung von den Versuchsbedingungen ab?

Als Reaktion, bei der ein Kation als Zwischenstufe anzunehmen ist, wurde die Umsetzung von Anionen mit salpetriger Säure gewählt. Daß die bei dieser Reaktion möglichen Umlagerungen der klassischen Retropinakolin-Umlagerung aufs engste verwandt sind, ist seit langem bekannt[9]).

---

[7]) Suomen Kemistilehti B **24**, 62 (1951).

[8]) Liebigs Ann. Chem. **574**, 65 (1951).

[9]) Darauf ist wohl zuerst in der 1. Auflage der „Theoretischen Grundlagen der organischen Chemie" (Leipzig 1931, Akad. Verlagsges.) hingewiesen worden (7. Auflage 1952, S. 364f.). Gewöhnlich wird der Hinweis auf diese Analogie F. C. Whitmore, J. Amer. chem. Soc. **54**, 3274 (1932) zugeschrieben, der in breiteren Ausführungen das gleiche Problem erörtert hat unter Zuhilfenahme von die Elektronentheorie der Valenz verwertenden Formelbildern, die aber zu dem Grundgedanken, ein Kation lagere sich um, prinzipiell nichts Neues bringen. Vgl. z. B. G. W. Wheland, Advanced org. Chemistry 1949 (New York, J. Wiley and Sons) Sect. 12. 4. S. 475 "The Whitmore Mechanism of the 1,2-Shifts"—"although many of its specific underlying concepts were developed by Meerwein (der hier wirklich an erster Stelle als Schöpfer des Grundgedankens zu nennen ist; s. auch neuerdings Ch. K. Ingold, J. chem. Soc. [London] **1953**, 2845 unten), Stieglitz and others several years before".

Bei ihr ist das Zustandekommen der Ionisierung theoretisch durchsichtiger als bei Halogeniden und Estern starker Säuren insofern, als bei ihr das durch Zerfall des instabilen Diazoniumkations, das molekularen Stickstoff abspaltet, das Kation zunächst ohne Mitwirkung des Lösungsmittels entsteht.

Bei Estern starker Säuren erfolgt nämlich die Ionisierung nicht spontan als wahre monomolekulare Spaltung in Ionen, sondern unter teilweise sogar ausschlaggebender Mitwirkung des Lösungsmittels, mit dessen Dielektrizitätskonstante sie nach Meerwein ebenso wie mit der Anwesenheit von Komplexbildnern zusammenhängt. Infolgedessen wird hier durch die Frage nach dem Chemismus der Ionisierung ein weiteres Problem aufgeworfen. Freilich darf man im allgemeinen wohl annehmen — und zumal für eine durch Komplexbildung katalysierte Ionisierung dürfte dies zutreffen —, daß der Angriff des Lösungsmittels mit einer Anlagerung an den als Anion sich abspaltenden Säurerest beginnt. Gleichwohl wird oft genug zu erwägen bleiben, welche Rolle weitere Lösungsmittelmoleküle bei der Ionisierung der $C^{+}-\!=\!X$-Bindung spielen und ob nicht schon während der Lösung der Bindung im Reaktionsknäuel Lösungsmittelmoleküle in Wechselwirkung mit dem Kation treten und sich in kontinierlichem Vorgang an dessen Oktettlücke festsetzen. Dann ist aber das Kation in keinem Augenblick der Reaktion „nackt", so wie man es gewöhnlich zur Veranschaulichung des Reaktionsverlaufes durch Formeln zu schreiben pflegt.

Bei der Reaktion zwischen Aminen und salpetriger Säure erfolgt die Ionisierung durch das Lösungsmittel bereits bei der als Zwischenstufe anzunehmenden instabilen Diazoniumverbindung; spaltet sich aus dieser Stickstoff ab, so ist an dem Kohlenstoffatom, von dem sich dieser löst, die Oktettlücke sicher im ersten Augenblick frei.

Dieser Gedankengang hatte schon früher dazu geführt, den Verlauf der Reaktion beim Bornyl- und Isobornylamin zu studieren[10]). Zwischen den damals in der Camphan-Reihe und den jetzt in der Fenchan-Reihe erhaltenen Ergebnissen lassen sich interessante Vergleiche anstellen.

Dabei zeigt es sich, wie wichtig es ist, bei Umlagerungsreaktionen stereoisomere Verbindungen zu untersuchen, deren räumlicher Bau infolge eines starren Kohlenstoffgerüsts festliegt.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Untersuchung sind in dieser Richtung wichtig die Untersuchungen über die Bertram-Walbaumsche Reaktion beim α- und β-Fenchol[11]), über die Abspaltungsreaktionen bei den Toluolsulfonaten[12]) dieser Alkohole und die Umlagerungen und Racemisierungen bei den Arylsulfonaten des

[10]) W. Hückel u. F. Nerdel, Liebigs Ann. Chem. **528**, 57 (1937).
[11]) N. J. Toivonen, Suomen Kemistilehti B **24**, 62 (1951).
[12]) W. Hückel u. H. Kindler, Chem. Ber. **80**, 197 (1947).

endo- und *exo*-Norborneols[13]). Leider fehlt eine Vergleichsmöglichkeit mit den beiden Apofenchylaminen, die den hier untersuchten beiden Fenchylaminen strukturell am nächsten gestanden hätten, da Beckmann und Bamberger angesichts der großen Schwierigkeiten der Trennung der beiden Isomeren nur ihr Gemisch untersucht haben. Auch bei den Fenchylaminen ist die langwierige Trennung ein Hindernis für den Fortgang der Arbeit gewesen, zumal nach Verlust des bereits 1944 bereitgestellten Ausgangsmaterials neuerdings nur mehr ein Fenchon zur Verfügung stand, das einige Proc. Racemat enthielt, was die seinerzeit schon durchgeführte Trennung der beiden isomeren Amine außerordentlich erschwert hat.

Die experimentellen Ergebnisse, die für die weitere theoretische Erörterung wichtig sind, seien vorweg zusammengestellt.

Die Umsetzung von α-*(endo-)*Fenchylamin mit salpetriger Säure ist mit einem vielleicht 10% β-*(exo-)*Fenchylamin enthaltenden Amin bereits 1908 von Wallach[14]) durchgeführt und später von W. Hückel und H. Wolowski[15]) mit sterisch einheitlichem Amin wiederholt worden. Das unter den Reaktionsprodukten als Hauptprodukt entstehende Fenchen ($[\alpha]_D$ —32,12° bzw. —32,75°) wurde seinerzeit als reines oder nahezu reines α-Fenchen angesprochen, obwohl auch Fenchene mit höheren Drehwerten bekannt geworden waren:

W. Qvist[15]) —40,9°; H. Meerwein[16]) —43,97° und —40,0°; N. J. Toivonen[17]) —41,86°.

Eine Überprüfung der Arbeit von Hückel und Wolowski, die wegen der Kriegsereignisse nicht bis ins letzte ausgefeilt werden konnte, schien deshalb und zumal auch nach der Entdeckung des ζ-Fenchens erforderlich[18]). Weiter mußte auch die früher beobachtete Bildung von Fenchen aus dem Toluolsulfonat des α-Fenchols[19]) nochmals untersucht werden, und zwar unter den gleichen Bedingungen, wie sie beim Toluolsulfonat des β-Fenchols innegehalten worden waren, um die Ergebnisse dieser Reaktionen miteinander vergleichen zu können:

---

[13]) S. Winstein u. D. Trifan, J. Amer. chem. Soc. **74**, 1147, 1154 (1952).

[14]) Liebigs Ann. Chem. **362**, 181 (1908).

[15]) Liebigs Ann. Chem. **417**, 307, 309 (1918). (Aus Xanthogenat, Cyclofenchen herausfraktioniert). Nach einem anderen Verfahren von Qvist (mit Aluminiumphosphat) haben kürzlich D. Tischtschenko u. Ss. Scheina (J. allg. Chem. [russ.] **22** [84], 1824 (1952) Fenchen dargestellt und ein α-Fenchen mit $[\alpha]_D = -38{,}2°$ herausfraktioniert.

[16]) J. prakt. Chem. [2] **113**, 27 (1926) (aus Di-α-fenchylenquecksilber bzw. Dibrom-α-fenchen).

[17]) J. prakt. Chem. [2] **159**, 109 (1941) (aus Xanthogenat).

[18]) W. Hückel u. H. Kindler, Chem. Ber. **80**, 197 (1947).

[19]) W. Hückel u. E. Frank, Liebigs Ann. Chem. **477**, 144 (1930).

1. α-
2. β- } Fenchylamin mit salpetriger Säure;

3. α-
4. β- } Fenchol-toluolsulfonat mit Na-isopropylat.

Bei diesen Reaktionen 1 bis 4 wurden erhalten:

Kohlenwasserstoffe	Alkohole
1. Fenchen roh —32,7° =	α- und β-Fenchol
α-Fenchen —40° (etwa 70%)	α-Fenchenhydrat
ζ-Fenchen —25°	α-Terpineol
Cyclofenchen (wenig)	
Limonen (Spur)[20])	
2. Fenchen roh —33,6°	Fenchol (Spur)
α-Fenchen —43° (etwa 80%)	α-Fenchenhydrat
Cyclofenchen 15—20%	kein α-Terpineol
ζ-Fenchen fraglich, höchstens Spuren	
kein Limonen	
3. α-Fenchen —38°	α- und β-Fenchol
4. ζ-Fenchen —24°	α- und β-Fenchol

α- und β-Fencholtoluolsulfonat geben, den früheren Befunden entsprechend, die beiden Kohlenwasserstoffe α- und ζ-Fenchen jeweils rein. Da das α-Fenchen hier nicht ganz den maximalen Drehwert erreicht, ist es möglich, daß es etwas Cyclofenchen, ζ-Fenchen oder ε-Fenchen enthält[21]).

α- und β-Fenchylamin scheinen, nach dem Drehwert des Roh-Fenchens zu schließen, fast dasselbe, an α-Fenchen reiche, Kohlenwasserstoffgemisch zu geben. Die Feinfraktionierung zeigt jedoch, daß dem nicht so ist, wenn auch in beiden Fällen das α-Fenchen stark überwiegt. Dieses läßt sich aus dem Kohlenwasserstoffgemisch, welches aus dem β-Amin entsteht, leicht als höher siedender Bestandteil herausfraktionieren; die niedrigste Fraktion besitzt dagegen einen recht niedrigen Drehwert, weshalb im wesentlichen die im Siedepunkt weit auseinanderliegenden Kohlenwasserstoffe α-Fenchen und das nur +1° drehende Cyclofenchen vorliegen müssen.

Das Fenchen aus α-Amin läßt sich viel schwieriger in seine Bestandteile trennen. Der Gang der Drehung in den einzelnen Fraktionen stimmt gut mit der Anwesenheit von ζ-Fenchen, für das bisher ein Nachweis auf chemischem Wege nicht möglich ist, überein, wenn geringe Mengen von Cyclofenchen in Rechnung gestellt werden. Gleichzeitig schließt der Gang der Drehung die Anwesenheit der rechtsdrehenden Kohlenwasserstoffe β-, γ- und δ-Fenchen aus.

[20]) Drückt die Drehung des herausfraktionierten α-Fenchens etwas unter den Höchstwert herab.

[21]) Da zur Zeit der Untersuchung dieses Fenchens noch keine Drehbandkolonne zur Verfügung stand, konnte die Frage nach der Art der Beimengung nicht entschieden werden.

Ein für die Diskussion wertvolle Ergänzung dieser Versuchsergebnisse liefern die Beobachtungen von W. Qvist[22]) über die thermische Zersetzung des Methylxanthogensäureesters vom α-Fenchol und von N. J. Toivonen[23]) über die des β-Fenchylmethylxanthogenats.

Das aus dem α-Xanthogenat entstehende Kohlenwasserstoffgemisch verhält sich bei der Fraktionierung ähnlich dem aus dem β-Amin erhaltenen, ist aber zweifellos wesentlich reicher an Cyclofenchen. Aus dem β-Xanthogenat entsteht fast reines α-Fenchen mit höchstens Spuren von Cyclofenchen oder anderen Fenchenen.

Die ausschlaggebende Bedeutung des räumlichen Baus für den Verlauf der Reaktion ist nach den Versuchsergebnissen unverkennbar. Was zunächst die Reaktionen der Amine betrifft, so müssen die als Zwischenstufe anzunehmenden Ionen α- und β-Fenchylion sich in verschiedener Weise weiter verändern und jedenfalls zum Teil schneller, als sich möglicherweise durch Platzänderung des Wasserstoffs am kationischen Kohlenstoff ein für beide gemeinsamer Zwischenzustand herstellt. Die Möglichkeit des Reagierens in einem solchen kann jedoch nicht als ausgeschlossen gelten, da beide Male das Hauptprodukt α-Fenchen ist. Es besteht hierbei eine Parallele zur Campher-Reihe, indem dort aus Bornyl- wie Isobornylamin als Hauptprodukt Camphen gebildet wird.

Wie dort verläuft auch hier die Reaktion des *endo*-Isomeren komplizierter und liefert in einer Nebenreaktion unter Sprengung des bicyclischen Systems α-Terpineol nebst Spuren von Limonen, die aus den *exo*-Isomeren nicht entstehen. Ein charakteristischer Unterschied besteht freilich in der Fenchan- und Camphan-Reihe hinsichtlich der gebildeten bicyclischen Alkohole. In der Camphan-Reihe tritt nur Camphenhydrat auf, welches, durch normale Wagner-Meerweinsche Umlagerung gebildet, dem α-Fenchenhydrat in der Fenchan-Reihe entspricht; in letzterer erscheinen aber wenigstens beim α-Amin die sekundären Alkohole α- und β-Fenchol (letzteres durch Waldensche Umkehrung entstanden) mit gleichem Kohlenstoffgerüst — auch bei der Umsetzung des Apofenchylamins mit salpetriger Säure hat Beckmann die entsprechenden Apofenchole festgestellt —, während in der Camphan-Reihe Borneol und Isoborneol, die wegen ihres hohen Schmelzpunktes leicht zu erkennen sind, auch nicht in Spuren aufgefunden werden konnten.

Diskussion der Versuchsergebnisse

Für die bei der Umsetzung der Amine mit salpetriger Säure als Zwischenstufe anzunehmenden und sich umlagernden Kationen ergibt sich nunmehr folgendes.

In der Fenchan-Reihe ist das *endo*-Kation strukturell stabiler als das *exo*-Kation, weil aus ihm neben Produkten der Umlagerung auch

[22]) Liebigs Ann. Chem. **417**, 307 (1918).

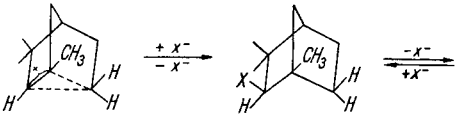
[23]) N. J. Toivonen u. E. Pulkkinen, Suomen Kemistilehti B **24**, 65 (1951).

die strukturgleichen Alkohole entstehen, die beim *exo*-Kation nur in Spuren festzustellen sind. Die an ihm sich vollziehenden Umlagerungen sind aber mannigfaltiger und zum Teil tiefer greifend als beim *exo*-Kation, wenngleich beide in der Hauptsache eine Wagner-Meerweinsche Umlagerung unter Bildung von Kohlenwasserstoff und tertiärem Alkohol erleiden. Diese ist beim *exo*-Kation einsinnig, während sie beim *endo*-Kation zu zwei Kohlenwasserstoffen führt; es bleibt dahingestellt, ob bei letzterem dafür nicht ein teilweises Umklappen des Wasserstoffs zum *exo*-Kation bzw. zu einem gemeinsamen Zwischenstand verantwortlich zu machen ist. Eine 2,6-Verschiebung vollzieht sich weder beim *endo*- noch beim *exo*-Kation. Darin unterscheidet sich das Fenchylkation von dem entsprechenden Apofenchylkation, bei dem der Einfluß der *endo-exo*-Isomerie auf den Verlauf der Umlagerung bisher noch nicht studiert worden ist. In der Camphan-Reihe ist das *endo*-(Bornyl)-Kation strukturell verhältnismäßig labiler als in der Fenchan-Reihe, so daß dort ohne Umlagerung gebildete Reaktionsprodukte nicht auftreten. Eine 2,6-Verschiebung findet in der Camphan-Reihe ebensowenig statt wie in der Fenchan-Reihe, wie die absolute optische Reinheit der Reaktionsprodukte zeigt.

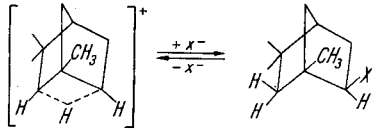
Die Feststellung, daß bei der Umsetzung der beiden Fenchylamine mit salpetriger Säure keine 2,6-Verschiebung beobachtet wird, während eine mit einer solchen zu erklärende Umlagerung bei fast allen zu einer Umlagerung führenden Reaktionen beobachtet wird, bringt ein Dilemma für alle Erklärungsversuche, welche schlechthin mit einem Kation als Zwischenstufe arbeiten. Schon eingangs war auf die Unvollkommenheiten der Kation-Hypothese in ihrer einfachsten Form hingewiesen worden; hier werden sie in aller Deutlichkeit klar.

Sie lassen sich auch nicht dadurch beseitigen, daß man an Stelle der klassischen Formeln für das Kation, in der die Oktettlücke lokalisiert ist, Formelbilder für den kationischen Zwischenzustand entwirft, die weniger „starr" sind. Wohl läßt sich mit deren Hilfe das Wandern der Gruppen bei der Wandlung des Kohlenstoffgerüsts veranschaulichen. So ist es Toivonen gelungen, die Annahme einer unmittelbaren 2,6-Verschiebung zu umgehen und gleichzeitig verständlich zu machen, daß sich eine solche nur aus der Wandlung des *exo*-, aber nicht des *endo*-Kations ergeben kann, wie seine Versuche über den Verlauf der nur vom β-Fenchol aus zum Isofenchol führenden Bertram-Walbaumschen Reaktion zeigen. Er faßt dabei zwei strukturell verschiedene Kationen, das Ion eines β-Fenchylesters und das eines α-Fenchenhydrat-esters, zu einem einzigen, gemeinsamen Kation zusammen, was ihm erklärt, daß die Wagner-Meerwein-Umlagerung sich beim β-Fenchol besonders glatt voll-

zieht; ferner formuliert er eine Art Cycloniumkation als gemeinsame Zwischenstufe zwischen diesem und dem Kation des *exo*-Isofenchols[24]).



Gemeinsames Kation *exo*-Fenchol und α-Fenchenhydrat — *exo*(β)-Fenchylester



exo(α)-Isofenchylester

Das Bild eines gemeinsamen Kations[25]) für β-Fenchol und α-Fenchenhydrat ließe sich zur Erklärung der Reaktionsprodukte aus den beiden Fenchylaminen nur retten, wenn man annimmt, daß alles α-Fenchen und α-Fenchenhydrat, welches aus α-Fenchylamin entsteht, über ein durch Umklappen des Wasserstoffs aus dem *endo*-Kation gebildetes *exo*-Kation entstanden ist, welches alsbald in das gemeinsame Kation übergeht. Diese Annahme, obwohl unwahrscheinlich, läßt sich zur Zeit nicht sicher widerlegen, wenn auch gegen sie spricht, daß aus dem *exo*-Amin (also auch aus dessen Kation) wesentlich mehr Cyclofenchen gebildet wird als aus dem *endo*-Amin. Das Beobachtungsmaterial weist hier eine nicht unwesentliche Lücke auf, insofern, als der dem α-Fenchenhydrat stereoisomere tertiäre Alkohol noch nicht bekannt ist[26]). Es wäre wichtig zu wissen, ob er leichter oder schwerer Wasser abspaltet

[24]) Dieses Isofenchol (Schmp. 62°, aus α-Fenchon rechtsdrehend) wird als α-Isofenchol bezeichnet, da es länger bekannt ist als das stabilere β-Isofenchol (flüssig, linksdrehend); die *endo*- und *exo*-Konfiguration sind also den Buchstaben und in der Fenchol- und Isofenchol-Reihe in entgegengesetzter Weise zuzuordnen.

[25]) Ein entsprechendes Bild ist für andere Beispiele auch von anderen Forschern gegeben worden; s. z. B. in der zusammenfassenden Darstellung "Old and new ideas on saturated rearrangements" von Ch. K. Ingold, J. chem. Soc. [London] **1953**, 2845, speziell S. 2851. Ingold nennt ein solches Ion "synartetic" (συναρτᾶν = verbinden = fasten together).

[26]) Das Isomere des β-Fenchenhydrats ist bekannt; man erhält es durch Grignardierung des β-Fenchocamphorons auf dem gleichen Weg wie das Methylcamphenilol, das Isomere des Camphenhydrats, aus Camphenilon. Das α-Fenchocamphoron gibt aber bei der Grignardierung dasselbe α-Fenchenhydrat, welches auch bei der Hydratisierung des α-Fenchens entsteht. Vielleicht bildet sich sein Isomeres deshalb nicht, weil sich bei ihm das in *exo*-Stellung befindliche Methyl und das auf der gleichen Seite stehende Methyl der *gem*-Dimethylgruppe an der Brücke räumlich zu stark behindern.

als das α-Fenchenhydrat, ob er sich möglicherweise wegen zu leichter Wasserabspaltung der Beobachtung bisher entzogen hat[27]), und welche Richtung die Wasserabspaltung bei ihm einschlägt.

Wenn sich also vorläufig das Vorliegen eines dem β-Fenchol und α-Fenchenhydrat gemeinsamen Kations aus dem Verlauf der Reaktion der Amine nicht unbedingt ausschließen läßt, so läßt sich aber die Annahme einer Umwandlung dieses Kations in eine zum Isofenchylkation hinüberleitende Zwischenstufe in der oben skizzierten einfachen Form danach nicht aufrechterhalten. Denn dann hätten sich unter den Reaktionsprodukten solche, die einer 2,6-Verschiebung entsprechen, in nachweisbarer Menge unter den aus β-Fenchylamin gebildeten Verbindungen finden müssen. Man müßte, um die bildmäßige Veranschaulichung nicht ganz aufgeben zu müssen, zur Erklärung des Auftretens von Reaktionsprodukten einer 2,6-Verschiebung bei der Bertram-Walbaumschen Reaktion dem Kation bei dieser eine wesentlich längere Lebensdauer zuschreiben als bei der Reaktion der Amine mit salpetriger Säure, während der es Zeit hat, außer der Wagner-Meerweinschen Umlagerung auch eine zur 2,6-Verschiebung führende Strukturänderung zu erleiden. Währenddessen wird es sich aber nicht einer Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel entziehen können, die zweifellos die zu Anlagerungen geneigte Oktettlücke mitbetreffen wird; eine bildmäßige Darstellung müßte darüber Rechenschaft ablegen.

Die 2,6-Verschiebung, die bei der Umsetzung der Fenchylamine mit salpetriger Säure ausbleibt, findet, wie bereits eingangs erwähnt, beim Apofenchylamin, wenn auch nur in geringem Umfange, statt. Sie ist auch noch bei anderen Verbindungen mit dem Bicyclo-[1,2,2]-heptan-Gerüst beobachtet worden. So gehört hierher die beim *endo*- wie beim *exo*-Norborneol beobachtete Racemisierung bei der Umesterung ihrer Arylsulfonate in Eisessig[28]), wie genauer noch durch das Studium dieser Reaktion mit einem an C_2 durch ^{14}C markierten Gerüst[29]) und Abbau der Reaktionsprodukte erwiesen wird. In der Hauptsache vollzieht sich hier eine normale Substitution[30]) an C_2 (teilweise unter Waldenscher Umkehrung); sie entspricht der Bildung von α- und β-Fenchol. Es folgt anteilmäßig die der Retropinakolin-Umlagerung in der Fenchan-Reihe entsprechende Reak-

[27]) Das ist freilich deswegen unwahrscheinlich, weil nach Toivonen das α-Fenchenhydrat die *exo*-Konfiguration besitzt, sein unbekanntes Isomeres also die *endo*-Konfiguration haben müßte, die sonst allgemein stabiler ist und weniger leicht Wasser abspaltet. Camphenhydrat (*exo*-) spaltet leichter Wasser ab als Methylcamphenilol (*endo*-).

[28]) S. Winstein u. D. Trifan, J. Amer. chem. Soc. **74**, 1147, 1154 (1952).

[29]) J. D. Roberts u. C. C. Lee, J. Amer. chem. Soc. **73**, 5009 (1951).

[30]) Diese ist hier von einer Santenverschiebung, die beim Fenchol zum ε-Fenchen, beim Camphenilol zum Santen führt, nicht zu unterscheiden.

tion, welche C 1, 4 und 7[31]) in gleicher Weise angreift; sie entspricht der Bildung von α-Fenchenhydrat. Zum geringsten Teil erfolgt eine der Isofencholbildung entsprechende 2,6-Verschiebung. Im wesentlichen ergibt sich also hier dasselbe Bild wie bei der Umsetzung des Apofenchylamins mit salpetriger Säure; eine tricyclische Verbindung, die dem Apocyclen entsprechen würde, scheidet hier aber, weil ihr Ring unter den Reaktionsbedingungen gesprengt würde, unter den Endprodukten der Reaktion aus.

Nebenbei lehren diese Beispiele, daß die Struktur eines Pinakolinalkohols mit quartärem C neben einem sekundären Hydroxyl nicht Vorbedingung für eine bestimmte Art der Umlagerung ist, was übrigens zumal bei der Umsetzung von Aminen mit salpetriger Säure schon lange bekannt ist. Es ist dabei bemerkenswert, daß beim Apofenchylamin die Richtung einer wahren Retropinakolin-Umlagerung unter Beteiligung des quartären C-Atoms und Wanderung eines Methyls der geminalen Dimethylgruppe, die zum Santen führen müßte, nicht eingeschlagen wird, sondern vielmehr die Bildung des sekundären Alkohols Apoisoborneol in den Vordergrund tritt, die hier keine wahre Retropinakolin-Umlagerung ist, aber einer solchen in der Fenchan-Reihe, in der das Brückenkohlenstoffatom quartär ist, entspricht, wo sie zum tertiären α-Fenchenhydrat bzw. zum α- oder ζ-Fenchen führt.

Die Tatsache, daß bei der Umsetzung der Amine mit salpetriger Säure im Apofenchylkation eine 2,6-Verschiebung stattfindet, beim *endo*- wie beim *exo*-Fenchylkation nicht, läßt sich verschieden deuten, je nachdem man sie als primär oder als Folge vorhergehender Struktur- oder Konfigurationsänderungen des Kations auffaßt. Ist sie, der ursprünglichen Auffassung Meerweins entsprechend, primär, so muß das Kohlenstoffgerüst des Apofenchylkations so viel stabiler sein als das des Fenchylkations, daß dem als Anion von 6 nach 2 wandernden Wasserstoff Zeit genug bleibt, um sich neben der rascher im Sinne einer Retropinakolin-Umlagerung verlaufenden Umlagerung des Kohlenstoffgerüstes doch noch durchsetzen zu können, während beim Fenchylkation die Instabilität des Gerüstes so groß ist, daß zu dieser 2,6-Wanderung keine Zeit bleibt. Diese Alternative ist jedenfalls für das *endo*-Kation sehr unwahrscheinlich, weil aus dem *endo*-Fenchylamin ebenso erhebliche Mengen der strukturgleichen Fenchole gebildet werden wie aus dem Apofenchylamin die Camphenilole; in beiden Fällen gibt sich also eine gewisse Stabilität des bicyclischen Systems zu erkennen, im Gegensatz zu dem Gerüst des Bornyl- und Isobornylions, das bei der Umsetzung der Amine überhaupt nicht erhalten bleibt. Für das *exo*-Fenchylkation kann freilich diese Möglichkeit nicht unbedingt geleugnet werden, solange nicht eine Vergleichsmöglichkeit mit den sterisch einheitlichen Aminen der Apofenchan-Reihe vorhanden ist.

Immerhin scheint die andere Deutungsmöglichkeit, daß die 2,6-Verschiebung das Ergebnis vorhergehender Änderungen im

[31]) C_7 ist hier das Brückenkohlenstoffatom, das beim Fenchan die Ziffer 8 trägt, während dort C_7 das C des Methyls am Brückenkopf ist.

Kation ist, wahrscheinlicher. Dann muß aber gerade umgekehrt das bicyclische System des Apofenchylions wandlungsfähiger sein als das des Fenchylions. Für diese Auffassung spricht auch die Feststellung von Komppa[32]), daß das im Gerüst dem Isofenchol entsprechende δ-Fenchen bei verschiedenen Reaktionen, die zum β- und γ-Fenchen führen, nur in geringer Menge auftritt oder auch ganz fehlt.

Beschreibung der Versuche

Fenchylamin durch katalytische Hydrierung von Fenchonoxim

Das als Ausgangsmaterial zur Verfügung stehende Fenchon war optisch nicht so rein wie früher, $[\alpha]_D = +59°$ statt $+63°$. Das entspricht der Anwesenheit von etwa 4% l-Fenchon = 8% Racemat. Die Hydrierung konnte außerdem nicht wie früher [33]) mit einem selbsthergestellten Raney-Nickel vorgenommen werden, da die Möglichkeit zum Erschmelzen der Legierung fehlte, auch stand kein Rührautoklav zur Verfügung, so daß die Hydrierung in Ludwigshafen vorgenommen werden mußte. Deshalb ist es nicht verwunderlich, daß das Ergebnis anders war als früher: Statt etwa 50% β-Fenchylamin waren nur etwa 25% neben 75% α-Amin entstanden. Das folgt aus den Drehwerten der nur einmal umkristallisierten Formyl-, Acetyl- und Benzoylverbindung (in Alkohol).

Formylfenchylamin	Schmp. 80°	$[\alpha]_D$ —29° (Enddrehung)	= 24% β
Acetylfenchylamin	Schmp. 88°	—30,1°	= 25% β
Benzoylfenchylamin	Schmp. 125°	— 8,7°	= 24% β

Bei der Acetylierung mit Essigsäureanhydrid war gut ein Drittel nicht umgesetzt worden; ein bei nochmaliger Acetylierung erhaltenes Produkt schmolz bei 89°, $[\alpha]_D = -25{,}9° = 28\%$ β,; es hatte sich also das β-Isomere etwas angereichert. Auch bei der Darstellung der Formylverbindung reichert sich, wenn man absichtlich die Formylierung unvollständig durchführt, das langsamer reagierende β-Isomere in den nichtumgesetzten Anteilen an. Doch ist diese Anreicherung nicht so beträchtlich, daß sich diese Ausnutzung der verschiedenen Reaktionsgeschwindigkeit für die Gewinnung des reinen β-Isomeren lohnt.

Formylfenchylamin. Das Darstellungsverfahren wurde gegenüber früher verbessert. Zu 40 g Fenchylamin werden nach und nach 30 g 90-proc. Ameisensäure gegeben. Dann wird im Ölbad langsam auf 120° erhitzt und etwa alle 10 Min. durch kurzes Evakuieren das Wasser abdestilliert. Geht kein Wasser mehr über, wird noch eine Stunde lang i. V. erhitzt, nicht höher als 120°. Ausbeute 97%.

Zum Umkristallisieren eignen sich Äther, Petroläther, Dioxan, Tetrahydrofuran, Methylacetat. In allen Fällen gelangt man rasch zu einer fast reinen α-Formylverbindung. Da es aber vor allen Dingen auf die Gewinnung des β-Isomeren aus den Mutterlaugen ankam, wurde das Verfahren einer fraktionierten Fällung einer acetonischen Lösung durch Wasser vorgezogen. Die Substanz wird in etwa der vierfachen Menge Aceton gelöst, dann mit Wasser gefällt, bis keine weitere Fällung mehr eintritt, Ausgeschiedenes abfiltriert, das Aceton über eine Kolonne abdestilliert und so wiedergewonnen. Aus dem zurückbleibenden Wasser fällt Formylfenchylamin aus, das man für sich weiterverarbeitet,

[32]) Liebigs Ann. Chem. **535**, 255 (1938). Desgl. W. v. Eggers Doering u. A. P. Wolf, (Ultrarotanalyse), Perfum. Record **42**, 414 (1951) (Schimmel-Berichte 1952/53, S. 51).

[33]) W. Hückel u. H. Wolowski, Ber. dtsch. chem. Ges. **77**, 225 (1944).

während man die Mutterlauge, die nur noch wenig Formylfenchylamin enthält, wieder zum Fällen des erneut in Aceton gelösten Rückstandes benutzt. Auf diese Weise wurden in 3 Portionen 397 g einen Monat lang, währenddessen dauernd etwa 3 l Aceton und 8 l Wasser unterwegs waren, umgefällt und in folgende Fraktionen zerlegt.

		Schmp. °	$[\alpha]_D$	%-Gehalt
I.	89 g	113,5	—59°	95 α
II.	108 g	112	—59°	95 α
III.	16 g	107	—55°	90 α
IV.	46 g	95	+11°	61 β
V.	70 g	85	— 8°	55 α
VI.	44 g	unscharf		

I+II = 55% der Gesamtmenge sind fast reine α-Verbindung.

Auf der β-Seite kommt man mit der Fällungsmethode nicht weiter, weil die β-reichen Fraktionen zunächst meist ölig ausfallen. Das überrascht, weil β-Formylfenchylamin höher schmilzt (bei 123°) als α. Auffallenderweise kommt man auch beim Umkristallisieren der Fraktion IV aus den verschiedensten Lösungsmitteln nicht nennenswert weiter; es scheiden sich stets Kristalle, vom Schmp. 104°, schöne Nadeln oder Stengel aus:

$[\alpha]_D^{25}$ + 19,9°, d. i. 68% β-Isomeres.

Nur einmal wurde aus Petroläther das β-Formylfenchylamin, farnartig gefiederte Blättchen, vom Schmp. 123°, erhalten.

Die kristallographische Untersuchung zeigt, daß die Kristalle vom Schmp. 104° ihre eigene Kristallform haben; es handelt sich also bei ihnen um eine Molekülverbindung von 2 Mol β- mit 1 Mol α-. Die nach dem Habitus als Nadeln oder Stengel zu bezeichnenden Kristalle sind nach der kristalloptischen Untersuchung identisch. Auch die beim reinen α-Amin beobachteten verschiedenen Kristallformen, Blättchen von rhombischem Umriß oder Oktaeder, Schmp. 113°, sind kristallographisch untereinander identisch. Die drei Verbindungen vom Schmp. 113° (α-), 104° (1 α: 2 β), 123° (β-) erwiesen sich als kristallographisch vollkommen einheitlich, sind aber deutlich zu unterscheiden, obwohl sie alle der monoklin-hemiedrischen Klasse C_s angehören.

Die Existenz der Molekülverbindung macht, da sie doppelt so viel β- wie α-Verbindung enthält, verständlich, weshalb sich in den letzten Fraktionen wieder die α-Formylverbindung anreichert.

Zur Gewinnung des β-Amins wurden die im Mittel etwa 50% β-Amin enthaltenden Fraktionen IV + V + VI = 160 g, die also in der Zusammensetzung dem von Hückel und Wolowski unmittelbar durch Hydrierung des Oxims erhaltenen Gemisch ungefähr entsprechen, durch 6-stündiges Erhitzen mit konz. Salzsäure hydrolysiert. Dabei konnten 32 g unveränderten Formylamins zurückgewonnen werden, die erneut mit 40 ccm konz. Salzsäure ebenso hydrolysiert wurden. Unangegriffen blieben diesmal 3 g, die erneut der Hydrolyse unterworfen wurden. Aus den so erhaltenen 3 Fraktionen Fenchylamin-hydrochlorid (I 95 g, II 29 g, III 2,3 g) wurde das Amin mit Kalilauge in Freiheit gesetzt, destilliert und benzoyliert, wobei sich zeigte, daß eine starke Anreicherung des β-Amins in den schwerer verseifbaren Fraktionen stattgefunden hatte; aus Fraktion III konnte nach einmaligem Umkristallisieren aus Äther eine bei 162° schmelzende Benzoylverbindung $[\alpha]_D$ + 34° (87% β-) erhalten werden.

Benzoylfenchylamin. Bei der Darstellung ist darauf zu achten, daß die ätherische Lösung des Fenchylamins allmählich zu der des Benzoesäureanhydrids gegeben wird, dann ist die Benzoylierung fast quantitativ.

Die Trennung der beiden in ungefähr gleichen Mengen vorliegenden Benzoylamine wurde wie bei den Formylverbindungen durch fraktionierte Fällung einer acetonischen Lösung der bei etwa 115—120° schmelzenden rohen Verbindung durch Wasser erreicht. Die Trennung, die außerdem auch durch Umkristallisieren aus verschiedenen Lösungsmitteln versucht wurde, erwies sich als sehr viel mühsamer als seinerzeit, weil die geringen Mengen des schwerlöslichen β-Racemats hartnäckig beim nahezu optisch reinen, aktiven β-Benzoylfenchylamin verblieben. Rac. β-Benzoylfenchylamin, Schmp. 189,5°.

$C_{17}H_{23}ON$	Ber.	C 79,30	H 9,01	N 5,45
	Gef.	» 79,17	» 9,00	» 5,67

Um zu entscheiden, ob das Racemat die β-Konfiguration hat, wurde aus rac. Fenchonoxim durch Reduktion mit Natrium in abs. Alkohol, die bekanntlich überwiegend α-Amin liefert, ein an diesem sehr reiches α-Amingemisch gewonnen. Die Isomeren wurden über ihre Formyl- wie über die Benzoylderivate getrennt, außerdem wurden aus ihnen die Acetylverbindungen dargestellt[34]).

rac-Formylverbindung, Rohschmelzpunkt etwa 80°, wurde durch fraktionierte Kristallisation aus Benzol/Petroläther, zuletzt mit Petroläther allein in zwei Endfraktionen zerlegt: Schwer lösliche Schmp. 91°, leichter lösliche 82°, erstere in größerer Menge, also α-Formylfenchylamin. Die Schmelzpunkte stimmen mit den von A. W. Ingersoll und H. D. de Witt[35]) angegebenen (91—92°; 80—82°) gut überein.

rac-Benzoylverbindung, Rohprodukt, Schmp. sehr unscharf, 104—128°, wurde ebenfalls durch Kristallisation aus Benzol/Petroläther sowie Petroläther allein in die Komponenten zerlegt: In größerer Menge α-; Schmp. 99,2°, in geringerer β-, Schmp. 189°; keine Depression mit dem aus optisch-aktivem Fenchylamin herausgearbeiteten Racemat.

Aus dem α-Formylfenchylamin wurde nach der Hydrolyse durch Salzsäure die α-Benzoylverbindung erhalten. Auf dem gleichen Wege wurde auch das rac. Acetyl-α-fenchylamin dargestellt, aus Petroläther Rechtecke, Trapeze und Rhomben vom Schmp. 105°.

Aus der β-Formylverbindung, von der nur sehr wenig zur Verfügung stand, konnten β-Benzoyl- und Acetylverbindungen nicht rein erhalten werden. Es erscheint daher möglich, daß sie ungeachtet der guten Übereinstimmung mit der Schmelzpunktsangabe von Ingersoll und de Witt noch nicht rein gewesen ist, wofür vielleicht die Bildung einer Molekülverbindung wie bei den optisch aktiven Formylverbindungen verantwortlich gemacht werden kann.

Umsetzung des α-Fenchylamins mit salpetriger Säure

Entsprechend der früher[37]) gegebenen Vorschrift wurde in 2 Ansätzen das Amin aus 50 g Hydrochlorid in essigsaurer Lösung mit Natriumnitrit umgesetzt und aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt wurde an der Widmerkolonne in 5 Fraktionen zerlegt:

I Sdp. 54—65° 16 g; II 65—80° 1,5 g; III 80—99° 11 g; IV 100—110° 31 g; V 110—125° gelb 1 g, Rückstand < 1 g = 75% Ausbeute insgesamt, davon rund $^1/_4$ Kohlenwasserstoff.

Fraktion I wurde nochmals sehr langsam über Natrium an einer Widmerkolonne destilliert:

IA	Sdp. 47—48°	$[\alpha]_D$	—29,6°	3 g.
IB	Sdp. 48—49°		—32,5°	3 g.
IC	Sdp. 49—49,5°		—35,0°	7 g.

[34]) Die Versuche mit rac. Fenchon hat Herr Dipl.-Chem. Horst Dieter Sauerland ausgeführt.

[35]) J. Amer. chem. Soc. **73**, 3360 (1951).

[36]) Chem. Ber. **80**, 40 (1947).

Diese Fraktionen wurden jede für sich an der Drehbandkolonne mit Tetralin als Treibsubstanz wiederholt destilliert, Fraktionen vom gleichen Drehwert vereinigt und so 16 Fraktionen in einer Menge von fast durchweg 0,6 g erhalten. Die Drehung der am niedrigsten siedenden Fraktion ist $[\alpha]_D$ —16,1°, n_D^{20} 1,4550, erreicht bei den Fraktionen 13 und 14 (0,6 und 0,2 g) mit —39,6° und —40,0° ein Maximum, um dann bei geringem Ansteigen des Brechungsindex bei 15 (0,4 g) erst wenig auf —32,3°, n_D 1,4741 abzusinken, dann bei 16 (0,6 g) positiv +6,2°, n_D 1,4739 zu werden (Limonengehalt!). Bei einer Gesamtmenge von 10,6 g lag bei den Fraktionen 9—14, insgesamt 3,2 g, die Drehung zwischen 38,5° und 40,0°, n_D^{20} zwischen 1,4736 und 1,4733. Ein deutlicher Sprung in Drehung und Brechungsindex ist zwischen Fraktion 1, 2 und 3 (je 0,6 g) festzustellen: Von —25,3° auf —31,3°, von 1,4598 auf 1,4678. Der funktionelle Zusammenhang von Drehung und Brechungsindex ändert sich an dieser Stelle auch sprunghaft, wie sich in der plötzlichen Änderung der Steigung in der diesen Zusammenhang darstellenden Kurve deutlich zu erkennen gibt. Bei Fraktion 2 ist also ein deutlicher Haltepunkt in der Trennung erreicht gewesen; Drehwert und Brechungsindex dieser Fraktion entsprechen fast genau den Daten für reines ζ-Fenchen $[\alpha]_D$ —24,1°, n_D^{20} 1,4685. α-Fenchen wurde in Fraktion 9 als α-Fenchendibromid, Schmp. 86—87°, charakterisiert.

Im Vergleich zu früher ist hier also das Auseinanderfraktionieren von α- und ζ-Fenchen weitgehend gelungen; niedrigere Drehung und niedriger Brechungsindex der ersten Fraktion weisen auf die Anwesenheit von Cyclofenchen ($[\alpha]_D$ +1°, n_D^{20} 1,4513) hin. Die Anwesenheit von geringen Mengen rechtsdrehenden Kohlenwasserstoffs in der höchsten Fraktion wurde bestätigt; allerdings ist der früher infolge des Geruches vermutete Limonengehalt (diesmal wurde dieser Geruch durch Dekalin aus dem Tetralin überdeckt) noch so gering, daß ein unmittelbarer Nachweis durch das charakteristische Nitrosochlorid nicht zu führen war ($[\alpha]_D$ + 6,2° würde etwas mehr als 25% Limonen entsprechen).

Alkoholfraktionen III und IV. Diese Fraktionen wurden schärfer als früher weiter auseinanderfraktioniert. Dabei zeigte sich, daß nur die mittleren Fraktionen den typischen Fencholgeruch besaßen, die höheren, wie früher schon festgestellt, nach α-Terpineol rochen, während die ersten Fraktionen einen auffallend frischen Geruch besaßen. Während seinerzeit die Dinitrobenzoate zur Trennung und Charakterisierung benutzt worden waren, wurden jetzt Phthalat und p-Nitrobenzoat herangezogen. Die Ausbeute an kristallisiertem saurem Phthalat war auch bei den mittleren Fraktionen sehr gering, etwa 1 g. Bei verschiedenen Versuchen wurden Phthalate vom Schmp. 141° und 135—137°, $[\alpha]_D$ +9,5° gewonnen und durch Mischproben mit Gemischen von α- und β-Phathalat als solche identifiziert. Als p-Nitrobenzoat vom Schmp. 136,5° (rein 139°) ließ sich das α-Terpineol aus den höheren Fraktionen leicht isolieren. Die p-Nitrobenzoate von α- und β-Fenchol konnten nicht rein herausgearbeitet werden, wohl aber ein bei 115° schmelzendes p-Nitrobenzoat $[\alpha]_D$ = —40°, das mit dem p-Nitrobenzoat des Fenchols (Schmp. 108°) eine starke Depression gab. Es ist identisch mit dem p-Nitrobenzoat, das auch bei der Umsetzung des β-Amins erhalten wird und gehört dem α-Fenchenhydrat zu (s. dort). Permanganat entfärbt es nicht. Ferner wurde noch ein p-Nitrobenzoat vom Schmp. 102° erhalten, dessen Schmp. sich trotz öfteren Umkristallisierens nicht weiter veränderte; es ließ sich aber nicht auf einen konstanten Drehwert bringen. Mit dem p-Nitrobenzoat des α-Fenchols gab es eine starke Schmelzpunktserniedrigung. Gegen Permanganat ist es ungesättigt, was aber seine Ursache möglicherweise in einer geringen Verunreinigung durch das Nitrobenzoat des α-Terpineols haben kann, die vielleicht auch für den schwankenden Drehwert verantwortlich zu machen ist. Mit den Nitrobenzoaten, die früher aus den bei der Umsetzung des Bornylamins mit salpetriger Säure erhaltenen Alkoholen neben dem Nitrobenzoat des α-Terpineols erhalten wurden,

kann es schon nach seinem Schmp. nicht identisch sein. Auch das Nitrobenzoat des Isofenchols liegt in ihm nicht vor (s. unten). Die erheblichen unter 100° schmelzenden Mengen von p-Nitrobenzoat, gut die Hälfte der gesamten Menge, lohnten die Aufarbeitung nicht; da auch sie höher schmelzen als das p-Nitrobenzoat des Isofenchols (Schmp. 69—70°), kann in ihnen dieses nicht in nennenswerter Menge vorhanden sein.

Dies wurde bestätigt durch die Chromatographie zweier Kristallisate aus Mutterlaugen, von denen das eine um 73°, das andere um 92° schmolz[37]). Als Adsorbens wurde dazu ein alkalifreies Aluminiumoxyd Woelm, Aktivitätsstufe I, verwendet, als Lösungsmittel Petroläther mit verschiedenen Mengen Äther als Zusatz, in einem Falle auch Methanol. Dabei wurde erhalten nicht ganz reines p-Nitrobenzoat vom α-Fenchol, Schmp. 107°, mit leichtem Sintern bei 80° (Schmp. des p-Nitrobenzoats vom β-Fenchol 81°) sowie unreines p-Nitrobenzoat vom α-Terpineol mit Schmp. zwischen 125,5 bis 128,5°, auf dessen weitere Reinigung verzichtet wurde. Eine geringe Menge stark riechendes Öles, die zumal aus der bei 73° schmelzenden Mutterlaugenfraktion abgetrennt wurde, ist sicher kein p-Nitrobenzoat, ebensowenig eine bei 210° noch nicht schmelzende Substanz, die bei der Elution mit Methanol in Erscheinung trat.

Umsetzung des β-Fenchylamins mit salpetriger Säure

Das β-Fenchylamin wurde aus einem Benzoylfenchylamin vom Schmp. 159,5°, $[\alpha]_D$ +40,5°, d. i. 96% β-Verbindung, durch Erhitzen mit konz. Salzsäure im Bombenrohr bei 175° während 12 Stunden gewonnen. Bei einem Ansatz, der nur 8 Stunden erhitzt worden war, waren noch 10% Benzoylverbindung unangegriffen geblieben; sie zeigten den Schmp. 162,5—163°, $[\alpha]_D$ —42,9°, waren also reine β-Verbindung.

In Portionen von 5 g wurden insgesamt 17,5 g β-Amin (aus 38 g Benzoylverbindung) in folgender Weise umgesetzt:

5 g Amin wurden in 26 ccm 10-proc. Essigsäure gelöst und langsam mit einer gesättigten Lösung von 28 g Natriumnitrit versetzt; es fällt wie beim α-Amin das schwerlösliche Nitrit aus, das sich beim Erwärmen auf dem Wasserbade (Rückflußkühler) schon innerhalb von 10 Min. unter Stickstoffentwicklung zersetzt. Nach beendeter Zersetzung wird das Reaktionsprodukt ausgeäthert, erst mit verd. Schwefelsäure gewaschen, dann mit Kalilauge, die Spuren (etwa 0,1 g) saurer Reaktionsprodukte aufnimmt, worauf mit Natriumsulfat getrocknet und destilliert wird. Erhalten wurden 4 Fraktionen: Sdp. I 40—41° 3,6 g; II 49—52° 1,9 g; III 82—84° 4,1 g; IV 90—120° 1,4 g; V 2,5 g Rückstand.

Von den 13,5 g Reaktionsprodukt sind also 5,4 g = etwa 40% Kohlenwasserstoff (I + II).

Kohlenwasserstoffe. Die Fraktionen I und II wurden vereinigt und nach mehrtägigem Stehen über Natrium mit 3 ccm Tetralin als Treibsubstanz in 8 Fraktionen von je 0,6 ccm zerlegt.

	1	2	3	4	5	6	7	8
$[\alpha]_D^{17}$	—5,7°	—17,7°	—34,6°	—40,4°	—42,0°	—42,6°	—43,1°	—42,4°
n_D^{20}	1,4516	1,4574	1,4672	1,4715	1,4730	1,4737	1,4739	1,4743

Die Dichte der vereinigten Fraktionen 6 und 7 wurde zu $d_4^{10,5} = 0{,}8785$ gefunden, daraus extrapoliert $d_4^{20} = 0{,}8690$. Aus Fraktion 4 wurde das α-Fenchendibromid, Schmp. 86,5—87° bereitet und durch Mischschmp. mit dem aus dem α-Ansatz erhaltenen identifiziert.

[37]) Diese Versuche hat Herr Dipl.-Chem. Horst Dieter Sauerland durchgeführt.

Fraktion 2 wurde mit 2 g Kaliumpermanganat enthaltender sodaalkalischer Permanganatlösung auf dem Wasserbade erwärmt, bis diese entfärbt war. Zurückerhalten wurden 0,2 ccm $[\alpha]_D$ —16,0°, n_D^{20} 1,4565. Cyclofenchen ist also hierbei nur wenig angereichert worden.

Alkohole. Fraktion III und IV, Alkohole und deren Acetate enthaltend, wurden zusammen mit dem Destillationsrückstand 2 Stunden mit methylalkoholischer Kalilauge unter Rückfluß gekocht und dann an einer kleinen Widmerspirale fraktioniert. Erhalten wurde:

	Sdp./12	Beschaffenheit	$[\alpha]_D^{17}$	Menge
I	85°	ölig-fest	—18,3°	2 g
II	86—92°	Schmp. etwa 32°	—18,1°	1 g
III	97°	fest	—17,3°	0,5 g
IV	113—114°	flüssig	—20,6°	1 g
V	116°	Schmp. 20—25°	—52,1 (Alkohol)	1 g
Rückstand		braunes Öl		

Fraktion I, II und V entfärben sodaalkalisches Permanganat kaum, III und IV sehr schwach. Fraktion V ist stickstoffhaltig. Die Fraktionen I—IV riechen frischer als α- und β-Fenchol, ebenso wie die ersten Fraktionen der aus α-Amin erhaltenen Alkohole.

Phthalat aus Fraktion I. a) 0,5 g mit 0,5 g Phthalsäureanhydrid bei 135° während 10 Stunden. Erhalten wurden wenige mg eines schwach positiv drehenden Phthalats vom Schmp. 138°, Mischschmp. mit α-+β-Fenchylphthalat ebenso.

b) 0,3 g mit 0,5 g Phthalsäureanhydrid 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Erhalten 10 mg Fenchylphthalat vom Schmp. 140° (Mischschmp.). $[\alpha]_D$ etwa +8°. Nach dem Schmp.-Verhältnis α:β etwa 2:1.

α-*Fenchenhydrat*

p-Nitrobenzoat aus 0,9 g Fraktion I + IV mit 1,1 g p-Nitrobenzoylchlorid in 40 ccm Pyridin. Erhalten 0,65 g p-Nitrobenzoat. Aus Alkohol 3 Fraktionen: Schmp. 114—115°, 107,5°, 108°.

Das p-Nitrobenzoat vom Schmp. 114—115° gab mit dem p-Nitrobenzoat des α-Fenchols (Schmp. 108°) den Mischschmp. 90°. Keine Schmelzpunktserniedrigung mit dem p-Nitrobenzoat, Schmp. 115° aus dem α-Amin. Das gleiche p-Nitrobenzoat wurde auch aus Fraktion V neben anderen Produkten erhalten. Die leichte Veresterbarkeit des α-Fenchenhydrats ist im Vergleich mit dem Camphenhydrat, dessen Nitrobenzoat nur über das Alkoholat zu erhalten ist[38]), bemerkenswert.

Nach dem dritten und vierten Umkristallisieren aus Alkohol blieben Schmp. und Drehung konstant. Lange Nadeln, monoklin-holoedrisch, hohe Doppelbrechung, Schmp. 115,5°. $[\alpha]_D^{18}$ = —39,8° (Benzol).

$C_{17}H_{21}O_4N$	Ber.	C 67,3	H 6,98	N 4,62
	Gef.	» 67,6	» 6,82	» 4,58

3,5-Dinitrobenzoat aus 0,5 g Fraktion I mit 0,8 g 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in 20 ccm Pyridin. Schmp. roh 83°.

Umkristallisiert aus Petroläther, Alkohol und besonders gut Methanol. Dabei wurde schon nach zweimaligem Umkristallisieren Schmelzpunktskonstanz erreicht; Schmp. 106—106,5°. $[\alpha]_D^{18}$ —26° (Benzol).

$C_{17}H_{20}O_6N_2$	Ber.	N 8,04	Gef. N 7,87

[38]) W. Hückel, F. Nerdel u. F. Reimer, J. prakt. Chem. [2] **149**, 314, 316 (1937); H. Meerwein, Liebigs Ann. Chem. **453**, 46 (1927); W. Hückel u. W. Doll, Liebigs Ann. Chem. **549**, 201 (1941).

Die höher schmelzenden Dinitrobenzoate des α- und β-Fenchols ließen sich bei der kleinen Menge nicht herausarbeiten. Sie müssen in den bis 95° herab schmelzenden Fraktionen, die aus den Mutterlaugen herauskamen, enthalten sein.

α-Fenchenhydrat aus p-Nitrobenzoat

1,5 g p-Nitrobenzoat wurden in 10 ccm 95-proc. Alkohol suspendiert und mit 0,1 g Platinoxyd hydriert. Gegen Ende der Hydrierung war alles gelöst. Verbrauch 180 ccm H_2 bei 20°. Eine Probe des nach dem Abdampfen des Alkohols verbleibenden Rückstandes löste sich klar in Salzsäure. Aus wenig Methanol oder Petroläther umkristallisiert, schmolz es bei 108—108,5°. $[\alpha]_D^{17} = -54{,}8°$ (Alkohol).

$C_{17}H_{23}O_2N$ Ber. N 5,13 Gef. N 5,14

0,5 g p-Aminobenzoat wurden durch 6-stündiges Kochen mit methylalkoholischer Kalilauge verseift. Der mit Äther aufgenommene und über Pottasche getrocknete Alkohol wurde i. V. sublimiert; erhalten 0,1 g vom Schmp. 8—11°, $n_D^{20} = 1{,}4670$ $[\alpha]_D^{17} = -17{,}8°$ (Alkohol).

Geruch und Baeyersche Probe wiesen auf die Anwesenheit von Spuren ungesättigten Kohlenwasserstoffs. Eine ganz kleine Menge wurde bei der Vakuumsublimation mit dem Schmp. 47,5° erhalten.

α-Fenchenhydrat wurde zum Vergleich aus 0,8 g α-Fenchen, $[\alpha]_D = -39°$ über das in ätherischer Lösung mit Chlorwasserstoff bereitete Chlorid durch dessen Hydrolyse mit Kalilauge gewonnen. Das Reaktionsprodukt wurde unter 9 mm Druck destilliert. Bei der Destillation bildete sich Fenchen, das aber so weit vom Fenchenhydrat abgetrennt werden konnte, daß letzteres kristallisierte, Schmp. 33—35°. $[\alpha]_D^{18}$ —15,9° (Benzol). Mit dem α-Fenchenhydrat aus Fenchylamin, Schmp. 47,5° trat keine Verflüssigung ein. Bei einem anderen Ansatz wurde das p-Nitrobenzoat hergestellt, Schmp. roh 95—100°, nach dem Umkristallisieren aus Alkohol 107°. Mit dem Nitrobenzoat des α-Fenchenhydrat aus Amin gemischt, Schmp. 108°, mit Nitrobenzoat des α-Fenchols Depression. Die Drehung konnte mit der kleinen Menge nicht bestimmt werden. Die kristalloptische Untersuchung erwies aber weiter die Identität beider p-Nitrobenzoate.

Zum Vergleich wurden vom Isofenchol p-Nitrobenzoat und 3,5-Dinitrobenzoat hergestellt. Isofenchol wurde aus α-Fenchen nach Bertram-Walbaum gewonnen und das Rohprodukt umgesetzt. Das p-Nitrobenzoat kristallisiert aus Äthanol, Methanol oder Petroläther nicht besonders gut, der höchste erzielte Schmp. lag bei 70—71°, $[\alpha]_D^{17} = -41{,}5°$ in Benzol. Die kristalloptische Untersuchung ließ auf etwa 10% einer Beimengung schließen. Keinesfalls ist es danach, ebensowenig wie nach dem Schmp., identisch mit dem p-Nitrobenzoat, Schmp. 115° wie 102°. Das 3,5-Dinitrobenzoat ließ sich bis zur Schmelzpunktskonstanz reinigen: Schmp. 133° $[\alpha]_D^{17} = -41{,}8°$ (Benzol).

Auch dieses Dinitrobenzoat ist aus den Reaktionsprodukten der Amine mit salpetriger Säure nicht erhalten worden.

Erschöpfende Methylierung der Fenchylamine. Ein bei der Trennung der Amine anfallendes Gemisch von α- und β-Amin, dessen Trennung sich nicht weiter lohnte, wurde zum Studium der erschöpfenden Methylierung verwendet. Bei der thermischen Zersetzung des Trimethyl-fenchylammoniumjodids ($\alpha_D = +5{,}2°$ in Wasser) entstand keine nachweisbare Menge Kohlenwasserstoff. In der Hauptsache entstand ein Amin vom Sdp. 88° (Fenchylamin 70°), wohl Dimethylfenchylamin; die geringe Menge nicht basischer Stoffe roch etwa wie Fenchol.

Umsetzung des Toluolsulfonsäure-esters vom α-Fenchol mit Natriumisopropylat

90 g Toluolsulfonat, Schmp. 94,5°, wurden mit einer aus 250 ccm Isopropanol und 30 g Natrium bereiteten Isopropylatlösung 24 Stunden im Ölbad auf 130 bis 150° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasserdampf übergetrieben; nicht umgesetztes Toluolsulfonat (etwa 30%) blieb zurück. In mehreren Ansätzen wurden aus 275 g Toluolsulfonat erhalten:

17 g Fenchen (= 14%); 101 g Fenchol (= 73%); 3 g Rückstand. Das Fenchol schmilzt bei 41—42°, ist also fast reines α-Fenchol; eine Waldensche Umkehrung ist mithin bei der Verseifung nur in ganz geringem Umfange eingetreten.

Das Fenchen zerfiel bei nochmaliger Destillation an der Widmerspirale in 2 Fraktionen, Sdp. 46—47°/21 und 54—55°/21. Durch Destillation über Natrium wurde aus der ersten Fraktion eine unangenehm ranzig riechende Säure herausgeholt. Danach zeigte sie (0,9 g) folgende Eigenschaften:

Sdp. 42—43°/13, $d_4^{20,5} = 0{,}8593$, $n_D^{20} = 1{,}46521$, $[\alpha]_D^{20} = -32{,}5°$.

Die höher siedende Fraktion reagierte mit Natrium nicht. Sie wurde bei der Destillation über Natrium in 2 Fraktionen aufgeteilt.

1,9 g Sdp. 47—48°/13; $d_4^{18,5} = 0{,}8664$, $n_D^{20,2} = 1{,}46986$, $[\alpha]_D^{18,5} = -35{,}0°$.

2,1 g Sdp. 48—49°/13, $d_4^{17,0} = 0{,}8704$, $n_D^{20,0} = 1{,}47242$, $[\alpha]_D^{18} = -37{,}8°$.

Es ist als ganz überwiegend α-Fenchen gebildet worden, das in geringer Menge eine niedriger drehende Beimengung enthält; ob diese Cyclofenchen oder ζ-Fenchen ist, ließ sich nicht entscheiden.

Die Umsetzung von Benzilsäure mit Harnstoff

Von *A. Rahman* und *M. O. Farooq*

(Aus dem Chem. Laboratorium der Aligarh Muslim Universität, Aligarh/Indien)

(Eingelaufen am 27. November 1953)

Mit 4 Figuren im Text

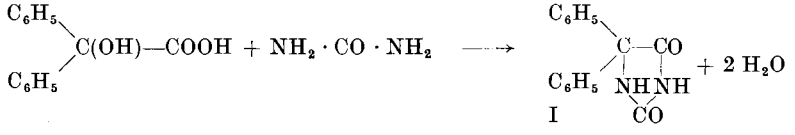
Vor wenigen Jahren veröffentlichten Cherbuliez und Lanoldt[1]) eine neue Methode zur Darstellung von Amiden aus Säuren und Harnstoff, welche sie „Acydolyse des Harnstoffs" nannten. Wir[2]) beobachteten nun bei der systematischen Untersuchung dieser Methode an verschiedenen Klassen von Säuren einige interessante Ausnahmen. So wurde z. B. bei der Reaktion von Benzilsäure mit Harnstoff die Bildung eines 5-Ringes an Stelle des Amides gefunden. Diese Umsetzung wurde erstmals durchgeführt von H. Biltz[3]), welcher 5,5-Diphenylhydantoin (I) in 40-proc. Ausbeute isolierte. Sehr viel später wiederholten Sikdar und Ghosh[4]) diese Reaktion

[1]) Helv. chim. Acta **29**, 1438 (1946).
[2]) Current Sci. **21**, 338 (1952).
[3]) Liebigs Ann. Chem. **368**, 225 (1909).
[4]) J. Indian chem. Soc. **25**, 112 (1948).

unter etwas anderen Bedingungen und erhielten I in der gleichen Menge. Als mögliche Erklärung für die niedere Ausbeute nahm Biltz[3]) an, daß ein großer Teil der Benzilsäure während der Reaktion absublimierte.

Es zeigte sich nun im Verlauf der vorliegenden Arbeit, daß dieses Sublimat ein Gemisch von Ammoniumcarbamat und Carbonat darstellt. Die Bildung von Ammoniumcarbamat und Carbonat als Nebenprodukte der Umsetzung zwischen Benzilsäure und Harnstoff führten uns zur genauen Untersuchung der Reaktionsprodukte. Unter der Annahme der direkten Amidbildung aus Harnstoff und Säure nach Cherbuliez und Landolt[1]), sollte Benzilsäureamid eines der Reaktionsprodukte sein.

Wäre das 5,5-Diphenylhydantoin (I) das einzige Reaktionsprodukt, dann dürfte nur Wasser als Nebenprodukt entstehen.



Bei genauer Prüfung des Reaktionsproduktes durch sorgfältige fraktionierte Kristallisation aus Alkohol und Benzol wurden jedoch drei weitere Verbindungen isoliert: A. Stoff vom Schmp. 152—153° (nicht identisch mit Benzilsäureamid, Schmp. 154°); B. Stoff vom Schmp. 272—273° und C. in geringer Ausbeute ein Stoff vom Schmp. 210—211°.

Identifizierung der verschiedenen Reaktionsprodukte

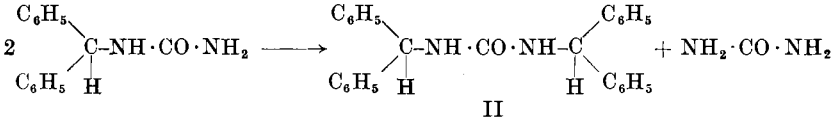
A. *5,5-Diphenylhydantoin.* Die Identität der Verbindung wurde durch Analyse, Darstellung des Acetylderivates und Vergleich mit authentischem Material gesichert (dargestellt aus Benzil und Harnstoff mit alkoholischer Kalilauge[5]).

B. *Stoff vom Schmp. 272—273°.* Es zeigte sich, daß es sich um N,N'-Dibenzhydrylharnstoff (II) handelt. Die Struktur wurde bewiesen durch Abbau, durch Synthese und durch Vergleich mit der Verbindung gleicher Struktur, die als Nebenprodukt bei der Umlagerung von N-Benzoyl-diphenylacet-hydroxamsäure mit heißer Kalilauge erhalten wurde[6]). Die Synthese wurde ausgeführt durch Erhitzen von Benzhydrylharnstoff mit Eisessig[7]).

[5]) H. Biltz, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 1379 (1908).

[6]) „Synthese u. Hofmannscher Abbau von Diphenylacetamid, Schiffsche Base als neues Nebenprodukt beim Hofmannschen Abbau", unveröffentlicht.

[7]) A. Sonn, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 2437 (1914).

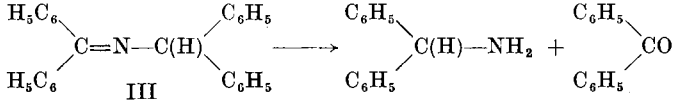


II

Außerdem wurde die Identität der Verbindung vom Schmp. 272 bis 273° mit N,N'-Dibenzhydrylharnstoff durch die UV-Spektren und IR-Spektren gesichert.

Die Identifizierung dieser Verbindung erfolgte unabhängig von der uns erst kürzlich bekannt gewordenen Arbeit von Jones und Hurd[8]). Überdies wird in dieser Arbeit die Struktur des N,N'-Dibenzhydrylharnstoffs nicht gesichert, da die genannten Autoren die Verbindung aus unreinen Reagenzien hergestellt hatten. Sie benutzten zur Darstellung die Reaktion von Benzhydrylisocyanat mit Benzhydrylamin, doch arbeiteten sie nicht mit reinem Benzhydrylisocyanat. Der einzige Befund, der auf Benzhydrylisocyanat schließen ließ, war, daß das Gemisch (in dem das Isocyanat vermutet wurde), bei der Umsetzung mit Benzhydrylamin ein Produkt ergab, in dem der N,N'-Dibenzydrylharnstoff vermutet wurde.

C. *Stoff vom Schmp. 152—153°.* Es handelt sich wahrscheinlich um eine Schiffsche Base der Formel III, das N-Benzhydrylbenzophenonimin. Der Konstitutionsbeweis stützt sich auf UV- und IR-Spektrum, Abbau und Synthese. Bei der Verseifung mit verd. HBr wurden Benzhydrylamin-hydrobromid und Benzophenon gefunden.



III

Kenntnis über den anderen Teil des Moleküls III vermittelte uns das UV-Spektrum, welches eine Doppelbindung in Konjugation zu einem Benzolring anzeigte. Wir wiederholten deshalb die Spaltung mit verd. Schwefelsäure und konnten Benzophenon aus dem Reaktionsprodukt durch Animpfen kristallisiert erhalten. Die Synthese der Schiffschen Base gelang durch Umsetzung von Benzhydrylamin mit Benzophenon in Gegenwart von geschmolzenem Zinkchlorid. Es sei erwähnt, daß wir die gleiche Schiffsche Base als Reaktionsprodukt des Hofmannschen Abbaus von Diphenylacetamid erhalten konnten[6]). Die Identität der auf verschiedenen Wegen erhaltenen Stoffe wurde durch Mischschmelzpunkte und Vergleich der IR-Spektren gesichert.

---

[8]) J. Amer. chem. Soc. **43**, 2438 (1921).

D. *Stoff vom Schmp. 210—211°*. Er erwies sich als identisch mit sym.-Tetraphenyläthan[9]) (Analyse, Mischschmp.).

Diskussion der Ergebnisse

Da bei der Reaktion zwischen Benzilsäure und Harnstoff kein Benzilsäureamid gebildet wird, scheidet der von Cherbuliez und Landoldt[1]) beschriebene Reaktionsmechanismus für diese α-Oxysäure aus.

Kennzeichnend für die Umsetzung einer Säure mit Harnstoff bei erhöhter Temperatur ist die Tatsache, daß keine Decarboxylierung eintritt. Arnstein und Bentley[10]) haben durch Verwendung von an der COOH-Gruppe markierter Ameisensäure und Essigsäure gezeigt, daß das bei der Amidbildung aus Harnstoff und Säure gebildete CO_2 aus dem Harnstoff stammt. Daß das nicht immer zutrifft, zeigt die Bildung von N,N'-Dibenzhydrylharnstoff.

Dies ist bisher das einzige Beispiel für die Bildung von sym. disubstituiertem Harnstoff aus Säure und Harnstoff. Die beiden Phenylreste am gleichen C-Atom mit der Hydroxylgruppe scheinen die Umsetzung der OH-Gruppe mit dem Harnstoff zu begünstigen.

Ein weiteres Beispiel für eine Kondensation zwischen alkoholischem Hydroxyl und Harnstoff bei den von uns untersuchten Reaktionen stellt die Bildung von 5,5-Diphenylhydantoin dar. In diesem Falle erfolgt an Stelle einer Decarboxylierung die Kondensation zwischen der Carboxylgruppe und der 2. Aminogruppe des Harnstoffs unter Ausbildung eines 5-Ringes. Daß kein Amid gebildet wird, ist in diesem Falle wohl auf die leichte Bildung des 5-Ringes zurückzuführen.

Um die Bildung von N-Benzhydryl-benzophenonimin zu erklären, muß zuerst untersucht werden, wie bei dieser Reaktion Benzhydrylamin und Benzophenon entstehen können. Beim Erhitzen von Benzilsäure auf 180° und höher bildet sich nach älteren Arbeiten[11, 12, 13]) Benzophenon, für dessen Bildung Klinger und Standke[12]) folgenden Reaktionsverlauf annahmen:

$$(C_6H_5)_2C(OH)—COOH \longrightarrow (C_6H_5)_2CO + CO + H_2O$$

Nef[13]) zeigte jedoch, daß neben dem Benzophenon kein Kohlenmonoxyd, sondern CO_2 entsteht. Außerdem wird von beiden Autoren ein harziges Nebenprodukt beschrieben.

---

[9]) H. Biltz, Liebigs Ann. Chem. **296**, 221 (1897).
[10]) J. chem. Soc. [London] **1951**, 3509.
[11]) Jena, Liebigs Ann. Chem. **155**, 83 (1870).
[12]) Klinger u. Standke, Ber. dtsch. chem. Ges. **22**, 1213 (1889).
[13]) Liebigs Ann. Chem. **298**, 241 (1897).

Benzhydrylamin entsteht aus N,N'-Dibenzhydrylharnstoff durch Zersetzung analog der Bildung von NH_3 und OCNH beim Erhitzen von Harnstoff.

Gestützt wird diese Annahme durch neuere Arbeiten von Bennet, Saunders und Hardy[14]) über die thermische Zersetzung von Harnstoffderivaten in die entsprechenden Amine und Isocyanate.

Benzhydrylamin und Benzophenon, die beide im Reaktionsgemisch durch thermische Zersetzung gebildet werden können, können nun zur Bildung des N-Benzhydryl-benzophenonimins führen.

Daß das Benzhydrylamin aus N,N'-Dibenzhydrylharnstoff entsteht, zeigten unsere Versuche. In der Tabelle auf S. 205 werden die Ausbeuteverhältnisse beider Verbindungen in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur und der Reaktionszeit angegeben. Zwei Extremfälle zeigen, daß höhere Temperatur und längere Versuchsdauer die Bildung der Schiffschen Base auf Kosten des disubstituierten Harnstoffs begünstigen und umgekehrt. In dem einen wurde bei 180° nach 2 Stunden 3,4% Schiffsche Base und 19,4% disubstituierter Harnstoff erhalten, im andern bei 240° und $2^1/_2$ Stunden 21,6% Schiffsche Base und nur 3,05% N,N'-Dibenzhydrylharnstoff.

Die Bildung von geringen Mengen sym. Tetraphenyläthan bei der Umsetzung von Benzilsäure mit Harnstoff findet ihre Erklärung durch Hydrolyseversuche von N,N'Dibenzhydrylharnstoff mit HBr oder konz., alkoholischer HCl unter Druck. In beiden Fällen entsteht in kleiner Ausbeute Tetraphenyläthan, das sich aus 2 freien Benzhydrylradikalen bildet, die durch Sprengung der C—N-Bindungen entstanden sind. In Übereinstimmung damit zeigt Tab. 1, daß die Ausbeute an Tetraphenyläthan mit steigender Temperatur und Versuchsdauer zunimmt.

Herrn Dozent Dr. H. Dannenberg, Max-Planck-Institut für Biochemie Tübingen, sei für die Förderung der vorliegenden Arbeit und die Diskussion der Versuchsergebnisse herzlich gedankt, ebenso Herrn Dr. U. Schiedt und Fräulein Dipl.-Phys. G. Fahrner für Aufnahme und Diskussion der IR-Spektren und Herrn Dipl.-Chem. F. Wenzel für die UV-Messungen. Schließlich danken wir den Herren Dr. M. A. Aziz für sein Interesse, A. Paul für seine Mitarbeit und Dr. E. Biekert für die Übersetzung der Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Umsetzung von Benzilsäure mit Harnstoff

Die Versuche wurden unter wechselnden Bedingungen (Temp. und Dauer) durchgeführt, um die besten Bedingungen für die Bildung der verschiedenen Stoffe zu finden. Die Reaktionsprodukte wurden durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol und Benzol isoliert. Die Schiffsche Base ist in Benzol sehr leicht löslich, so daß sie durch Zerreiben des Reaktionsproduktes mit wenig Benzol isoliert werden konnte. 5,5-Diphenylhydantoin wurde mit Natronlauge extrahiert.

[14]) J. Amer. chem. Soc. **75**, 2101 (1953).

Eine innige Mischung von 4,56 g Benzilsäure mit 1,2 g Harnstoff wurde in einem Rundkolben mit Steigrohr im Ölbad erhitzt. Bei 130—140° wurde die Masse flüssig und schäumte bei 165° (nach $^1/_2$ Stunde) auf. Beim allmählichen Weitererhitzen bildeten sich im Steigrohr Spuren von Wasserdampf; bei 185° wurde die Masse hellbraun und im oberen Teil des Steigrohres bildete sich ein weißer Niederschlag. Gleichzeitig wurde ein heftiges Aufschäumen der Reaktionsmasse beobachtet. Dann wurde die Temperatur in $^1/_2$ Stunde auf 220° gesteigert und insgesamt 2 Stunden so gehalten. Zwischen 210 und 220° wurde die flüssige Masse zähe. Nach Beendigung der Reaktion wurde abgekühlt, pulverisiert, mit verd. Natronlauge extrahiert und abfiltriert. Der Rückstand wurde sorgfältig mit Wasser gewaschen, die vereinigten Filtrate mit HCl angesäuert und daraus 1,7 g rein weiß kristallisiertes *5,5-Diphenyl-hydantoin* (33,5% d. Th.) vom Schmp. 292—293° (aus Benzol) gewonnen.

Der feste Rückstand wurde nach dem Trocknen mit wenig Benzol verrieben und filtriert. Das Ungelöste ergab 0,3 g *N,N'Dibenzhydrylharnstoff* (II) (7,6% d. Th.), der aus Benzol und Alkohol umkristallisiert einen Schmp. von 272—273° zeigte. Aus dem Filtrat kristallisierte nach Einengen 0,1 g *sym. Tetraphenyläthan*, das nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 210—211° schmolz. Die Mutterlauge wurde zur Trockene gebracht und hinterließ einen dicken, braunen Sirup, der mit wenig Alkohol kristallisierte, und 0,6 g (17,3% d. Th.) *N-Benzhydryl-benzophenonimin* (III) lieferte, das aus Alkohol umkristallisiert bei 152 bis 153° schmolz. Die alkoholische Lösung lieferte nach Eindampfen 0,8 g dicken Sirup, der nicht kristallisierte.

Max. Temp. und Zeit	A	B	C	D	% Gesamtausbeute
180°, 2 Stdn.	1,68 g (33,3%)	0,76 g (19,4%)	0,12 g (3,4%)	0,05 g (1,5%)	57,6
220°, 2 Stdn.	1,7 g (33,5%)	0,3 g (7,6%)	0,6 g (17,3%)	0,1 g (3,0%)	61,4
220°, $2^1/_2$ Stdn.	1,67 g (33,1%)	0,12 g (3,05%)	0,75 g (21,6%)	0,15 g (4,5%)	62,25

A: 5,5-Diphenylhydantoin.
B: N-N'-Dibenzhydrylharnstoff.
C: N-Benzhydryl-benzophenon-imin.
D: Sym. Tetraphenyläthan.

Charakterisierung der einzelnen Stoffe

A. *5,5-Diphenylhydantoin.* Die Verbindung kristallisiert aus Benzol in schönen, glänzenden Nadeln und aus Aceton in kubischen Kristallen. Beide Formen schmelzen bei 292—293°. In Alkohol ist die Substanz sehr leicht löslich und krist. aus verd. Alkohol in langen Nadeln.

$C_{15}H_{12}O_2N_2$ (252,26) Ber. C 71,42 H 4,76 N 11,11
Gef. » 71,41 » 4,57 » 11,30

Das *Acetylderivat*[5]) wurde mit Essigsäureanhydrid und wasserfreiem Na-Acetat dargestellt. Die Nadeln wurden aus Benzol umkristallisiert und schmolzen bei 215—216° (Lit. 217°).

B. *N-N'Dibenzhydrylharnstoff.* Die Substanz ist leicht löslich in Aceton, schwer löslich in heißem Alkohol und Benzol. Schmp. 272—273°. In Natronlauge ist sie unlöslich und gibt mit konz. Schwefelsäure eine dunkelorangerote Lösung.

$C_{27}H_{24}N_2O$ (392,47) Ber. C 82,65 H 6,12 N 7,14
Gef. » 82,48 » 6,15 » 7,41

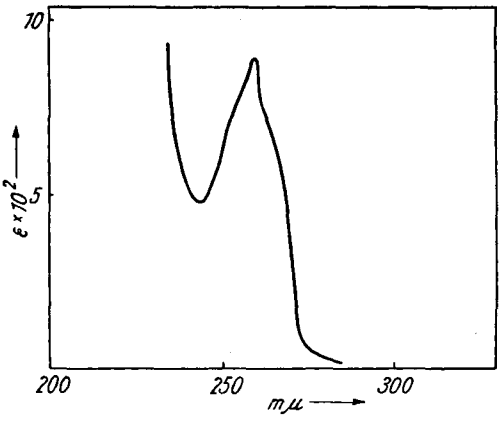


Fig. 1. UV-Spektrum von N-N'Dibenzhydrylharnstoff (in Alkohol).

Das UV-Spektrum (Fig. 1) (λ_{max} 260 mμ, ε = 900) zeigt, daß die Verbindung mehrere isolierte Benzolkerne enthält.

Die Amid-I-Bande bei 6,17 μ und die Amid-II-Bande bei 6,44 μ sind charakteristisch für symmetrisch substituierten Harnstoff.

Abbau-Versuche. 1 g fein pulverisierter *N-N'-Dibenzhydrylharnstoff* wurde unter Rückfluß mit 15 ccm 40-proc. HBr 2—2½ Stunden gekocht. Beim Kühlen schied sich *Benzhydrylamin-hydrobromid* ab, das mit wenig heißem Benzol gewaschen wurde. Schmp. 270—272°. Keine Depression mit authentischem Material[6]). Die benzolische Waschlösung ergab wenig kristallisiertes sym. *Tetraphenyläthan* vom Schmp. 210—211° (Mischschmp.).

1 g *Dibenzhydrylharnstoff* wurde in einem Bombenrohr mit einer Mischung von 5 ccm konz. HCl und 5 ccm 95-proc. Äthanol 12 Stunden auf 150° erhitzt. Dabei schied sich eine ölige, tiefrote Flüssigkeit ab, während die wäßrige Schicht farblos blieb. Das Öl wurde abgetrennt, mit wenig Wasser gewaschen und in Alkohol aufgenommen. Dann wurde mit Tierkohle erwärmt und filtriert. Nach Einengen wurde daraus wenig *Tetraphenyläthan* vom Schmp. 210—211° isoliert.

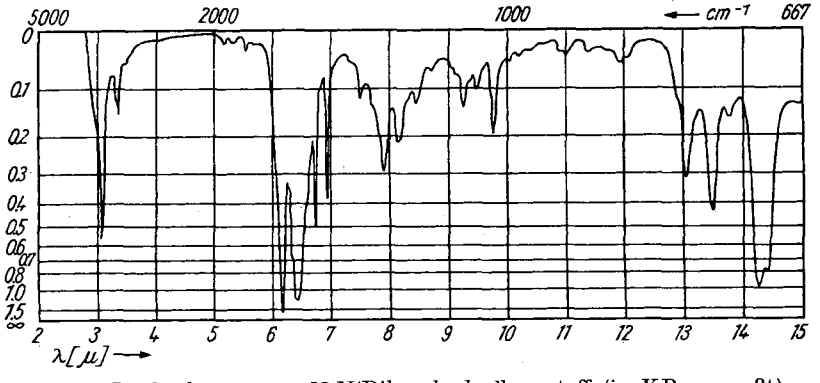


Fig. 2. IR-Spektrum von N-N'Dibenzhydrylharnstoff (in KBr gepreßt).

Die wäßrige Schicht wurde alkalisch gemacht und ausgeäthert. Durch Einleiten von trockenem HCl in die alkoholische Lösung wurde *Benzhydrylamin-Hydrochlorid* vom Schmp. 288—290° gewonnen[6]).

Darstellung von Dibenzhydrylharnstoff

Zu 0,8 g Benzhydrylamin-hydrochlorid, in wenig Wasser gelöst, wurde 0,4 g Kaliumcyanat zugegeben. Dabei schied sich ein fester Körper ab. Nach Erwärmen auf dem Wasserbad und Abkühlen ergaben sich 0,6 g *Benzhydrylharnstoff*[15]). Schmp. 144—145° (aus Alkohol).

Davon wurden 0,5 g mit 15 ccm Eisessig $1^1/_2$ Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Erkalten wurde in kaltes Wasser eingegossen, wobei sich ein weißer, kristalliner Niederschlag abschied (0,2 g). Schmp. nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol 272—273°. Im Mischschmp. mit Produkt B keine Depression. Außerdem zeigte das IR-Spektrum die Identität der beiden Verbindungen. Ebenso wurde *N-N'Dibenzhydrylharnstoff* als Nebenprodukt bei der Umlagerung von *N-Benzoyl-diphenylacethydroxamsäure* dargestellt. Der Vergleich der IR-Spektren zeigte die Identität der auf verschiedenen Wegen dargestellten Verbindung.

$C_{27}H_{24}ON_2$ (392,47) Ber. C 82,65 H 6,12
Gef. » 83,01 » 6,28

N-Benzhydryl-benzophenon-imin

Die Verbindung ist leicht löslich in Benzol, Aceton und Äther, schwer löslich in heißem Alkohol; sie ist in Natronlauge unlöslich und löslich in konz. Schwefelsäure beim Erwärmen. Aus Alkohol mit wenig Benzol kristallisiert sie in prismatischen Nadeln und Blättchen vom Schmp. 152—153°.

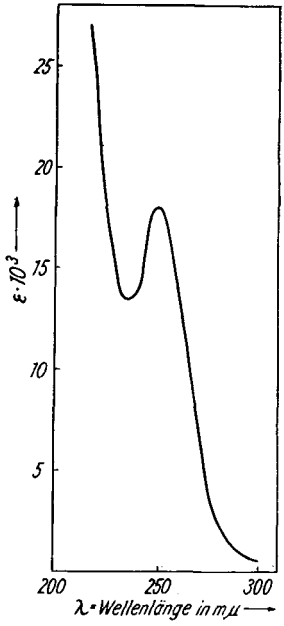


Fig. 3. UV-Spektrum von N-Benzhydryl-benzophenon-imin (in Alkohol).

$C_{26}H_{21}N$ (347,44) Ber. C 89,87 H 6,09 N 4,03
Gef. » 89,73 » 6,36 » 4,40, 3,94 (Kjeldal)

Das UV-Spektrum der Substanz (Fig. 3) zeigt eine Doppelbindung in Konjugation zum Benzolring.

Hydrolyse mit HBr. 1 g der Substanz wurde unter Rückfluß mit 15 ccm 20-proc. HBr 1 Stunde gekocht. Nach dem Abkühlen schied sich *Benzhydrylamin-HBr* in glänzenden Nadeln ab, die abfiltriert und mit Alkohol gewaschen wurden und einen Schmp. von 270—272° zeigten[6]) (Mischprobe).

$C_{13}H_{14}NBr$ (264,24) Ber. Br 30,28 Gef. Br 30,66

Hydrolyse mit H_2SO_4. 1 g der Substanz wurde unter Rückfluß mit etwa 10—15 ccm 10-proc. Schwefelsäure etwa 1 Stunde erhitzt. Dann wurde abgekühlt, ausgeäthert und ein farbloses Harz isoliert, das nach Animpfen mit *Benzophenon* fest wurde (Mischschmp.). Die saure Lösung wurde alkalisch gemacht, ausgeäthert und HCl eingeleitet. Dabei schied sich *Benzhydrylamin- HCl* vom Schmp. 288 — 290° ab.

[15]) Leukart, Bach, Ber. dtsch. chem. Ges. **19**, 2130 (1886).

Darstellung des N-Benzhydryl-benzophenon-imins. Eine Mischung von 1 g *Benzhydrylamin* mit 1 g *Benzophenon* wurde unter Zusatz von 0,1—0,2 g wasserfreiem Zinkchlorid 15—20 Min. auf 150° erhitzt. Die geschmolzene Masse wurde kurze Zeit mit heißem Benzol extrahiert und die filtrierte Benzollösung eingedampft. Der Rückstand wurde mit wenig Alkohol behandelt, wobei er fest

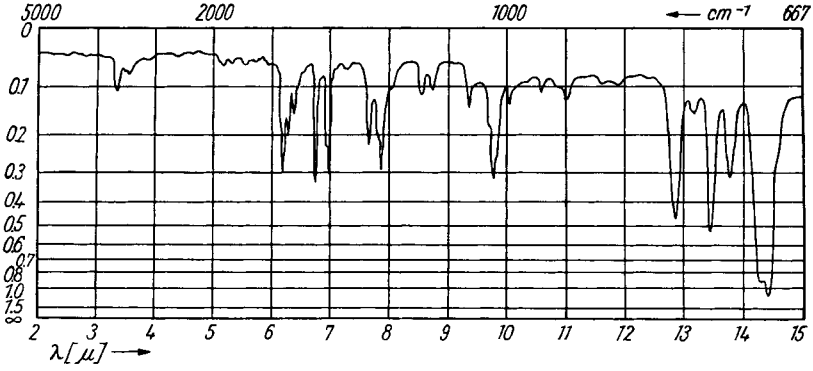


Fig. 4. IR-Spektrum von N-Benzhydrylbenzophenon-imin (in KBr gepreßt) C=N-Valenzschwingung bei 6,17 μ.

wurde. Aus Alkohol prismatische Nadeln vom Schmp. 152—153°, die mit *N-Benzhydryl-benzophenon-imin* aus der Reaktion zwischen Benzilsäure und Harnstoff keine De-pression im Mischschmp. zeigten. Auch das IR-Spektrum war identisch.

Sym.-Tetraphenyläthan

Die Verbindung ist leicht löslich in Aceton, heißem Alkohol und in Benzol. Sie ist unlöslich in Natronlauge, wird von konz. HCl und H_2SO_4 nicht angegriffen und enthält keinen N. Schmp. 210—211° (Mischprobe).

$C_{26}H_{22}$	(334,44)	Ber.	C 93,36	H 6,63
		Gef.	» 93,24	» 6,75

Kernmethylierung von Phloracetophenon Über Bestandteile von Filix mas II *) und über Hopfenbitterstoffe VII **)

Von *Wolfgang Riedl* und *Klaus Heinz Risse****)

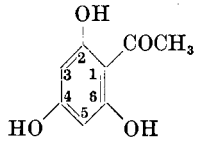
(Aus dem Organ.-Chem. Institut der Technischen Hochschule München)

(Eingelaufen am 6. November 1953)

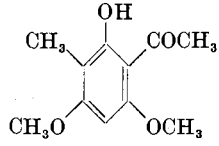
(Mit 2 Figuren im Text)

Für die direkte Kernalkylierung von Phloracylophenonen finden sich in der Literatur zwei Beispiele.

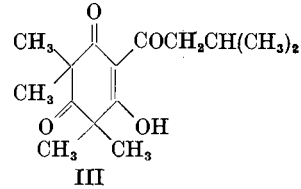
Nach A. Robertson und Mitarb.[1]) erhält man durch mehrstündiges Kochen von Phloracetophenon (I) mit Kaliumkarbonat/Methyljodid in Aceton 3-Methyl-phloracetophenon-4,6-dimethyläther (II).



I



II



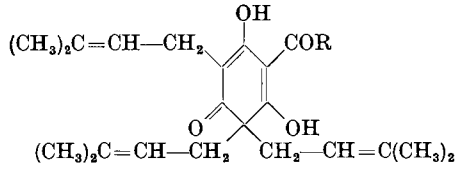
III

Weiterhin konnten C. H. Hassall, L. H. Briggs und W. F. Taylor[2]) das Leptospermon (III) (Bestandteil des ätherischen Öls von Leptospermum scoparium u. a.) synthetisieren durch dreitägiges Erwärmen bei 70° einer wäßrigen Lösung von Phlor-isovalerophenon mit 4 Mol Kaliumhydroxyd und Methyljodid.

Bei der Synthese der Hopfenbitterstoffe d,l-Humulon und Lupulon (IV, R = $CH_2CH(CH_3)_2$[3]) sowie analoger Lupuphenone[4]) hatte der eine von uns dann gefunden, daß sich Phloracylophenone bei Umsetzung mit 3 Mol Natriummethylat und γ,γ-Dimethylallylbromid in Äther/Methanol bei 0° direkt kernprenylieren lassen. Als weiteres kernalkyliertes Produkt bei dieser Lupulon-Synthese konnte seinerzeit nur 3-(γ,γ-Dimethylallyl)-phlorisovalerophenon isoliert werden, dessen Konstitution bewiesen wurde. Darüber hinaus

*) I. Mitteilung, W. Riedl, Liebigs Ann. Chem. **585**, 32 (1954).
) VI. Mitteilung, W. Riedl, Liebigs Ann. Chem. **585, 38 (1954).
***) Diplomarbeit, T. H. München 1953.
[1]) A. Robertson, F. H. Curd, J. chem. Soc. [London] **1933**, 437.
[2]) J. chem. Soc. [London] **1948**, 1208.
[3]) W. Riedl, Chem. Ber. **85**, 692 (1952).
[4]) W. Riedl, Liebigs Ann. Chem. **585**, 38 (1954).

aber fehlte jeder Hinweis, inwieweit bei einer solchen Umsetzung auch O-Prenylierung oder Substitution in der Seitenkette (ω-Prenylierung) erfolgt.



IV

Neben dieser speziellen Frage erschien es uns nun von Interesse, das Problem der Kernalkylierung von Phloracylophenonen eingehender zu untersuchen.

Als einfachstes Beispiel wählten wir die Methylierung von Phloracetophenon (I), da von den 35 theoretisch möglichen[5]) O-, C- und gemischt-methylierten Phloracetophenonen 13 bereits in der Literatur beschrieben sind. Zudem interessieren uns speziell kernmethylierte Phloracylophenone als Zwischenprodukte für weitere Synthesen.

Die oben angeführten Beispiele lassen erkennen, daß die Art des Reaktionsmediums und der angewandten Base von grundsätzlichem Einfluß sind.

Wir unternahmen zunächst Versuche zur Trimethylierung. Bei Umsetzungen von Phloracetophenon (I) mit 3 Mol Natriummethylat und überschüssigem Methyljodid (6 Mol) unter den Bedingungen der Lupulon-Synthese[6]) (vgl. Tab. I, Nr. 3), sowie unter den weiteren in Tab. I aufgeführten Bedingungen, wurden die erhaltenen Reaktionsgemische in bicarbonat- (bi in der Tab.), soda- (so) und natronlauge-(na)-lösliche Anteile und einen „Neutralteil" getrennt. Hierbei erhielten wir folgende Verbindungen:

Den „Neutralteil"[7]) bildet stets nur der bekannte 3-Methylphloracetophenon-4,6-dimethyläther[1]) (II). Lediglich bei dem in kochendem Aceton-Methanol (Tab. I, Nr. 5) durchgeführten Ansatz liegt die Ausbeute (19%) ähnlich hoch wie bei dem eingangs zitierten Verfahren von A. Robertson und Mitarb.[1]). Bemerkens-

[5]) In dieser Zahl sind nicht enthalten Verbindungen, die am C-Atom 1 von I (bzw. tautomeren Formen) methyliert sind. Rechnet man auch mit einfacher oder zweifacher ω-Methylierung (zu Phlor-propio- und -isobutyrophenonen), so verdoppelt bzw. verdreifacht sich die Anzahl der theoretischen Möglichkeiten.

[6]) Die Umsetzung mit Methyljodid erfolgt — entsprechend der geringeren Halogenbeweglichkeit — erheblich langsamer als die mit γ,γ-Dimethylallylbromid.

[7]) II enthält eine zum Acetylrest o-ständige freie Hydroxyl-Gruppe (Eisen-III-chlorid-Reaktion), ist aber schwer löslich in Alkali.

Tab. I. Trimethylierung von Phloracetophenon

Nr.	Medium	Temp.	Zeit (Stdn.)	Ges.-Umsatz a)	%bi		% so		%na	neutral (II)	% Reinsbst.
					VII	IX	V	VI			
1	Methanol	20°	120	100	40,8	1,1 4,3	24,6	—	2,4	—	70,8
	desgl.				42,0	1,8 4,1 (XII)	24,6	—	2,3	—	72,5
2	Äthanol	20°	120	100	41,2	3,0	20,0	—	8,4	—	64,2
3	Äther-	32°	30								
	Methanol (3:1)	20°	10	75	35,2	1,1	27,2	—	5,4	1,2	63,5
4	Äther-Äthanol (1:1)	32°	44	76	12,4	—	44,0	2,8	2,4	2,4	59,2
5	Aceton-	56°	13								
	Methanol (8:1)	20°	24	100	—	19,5	10,4	—	33,4	19,0	29,9
6	Aceton	20°	120	92	15,0	17,8	33,2	—	11,6	—	66,0

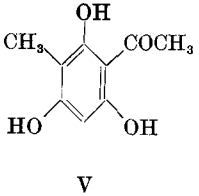
a) Durch Titration ermittelt (2-proc. Schwefelsäure).

b) Berechnet auf $C_{10}H_{12}O_4$.

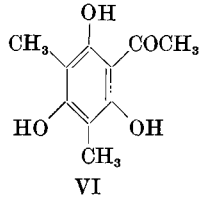
wert ist der Temperatureinfluß; beim Ansatz in Aceton bei 20° (Nr. 6) fehlt II völlig.

Auch die natronlauge-löslichen Anteile machen ausbeutemäßig nur wenige Proc. der Gesamtansätze aus (Ausnahme wieder Nr. 5). Als einheitliche Substanz konnten wir bisher nur ein der Analyse nach dimethyliertes Phloracetophenon fassen, dessen Konstitution wir noch nicht näher untersucht haben.

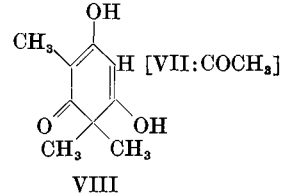
Die Sodafraktion (Ausbeute 10—45%, Ausnahme Nr. 5) besteht aus bereits ziemlich reinem 3-Methyl-phloracetophenon (V). Nur in einem Fall (Tab. I, Nr. 4) erhielten wir daneben wenig (2,8%) 3,5-Dimethyl-phloracetophenon (VI).



V



VI



VIII

Die Hauptfraktion stellen die bicarbonat-löslichen Anteile dar. Hieraus konnten wir drei neue, uns hauptsächlich interessierende Verbindungen isolieren:

a) 5-Acetyl-3-methyl-filicinsäure (VII). Die Substanz enthält keine Methoxylgruppen[8]), ergibt dieselbe rotbraun-weinrote Eisenchlorid-Reaktion wie Lupulon und läßt sich mit Alkali scharf

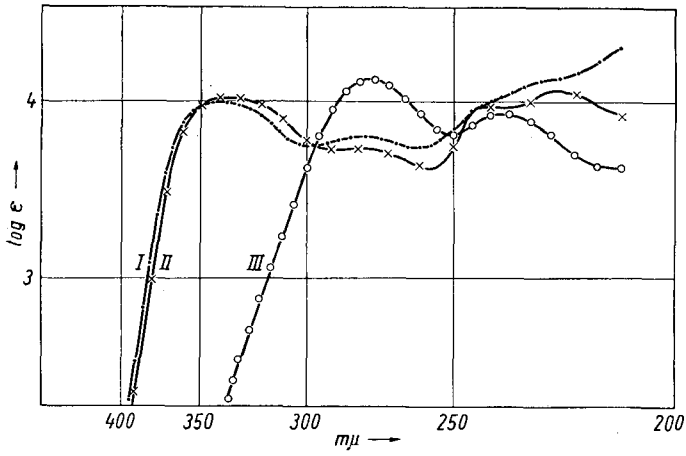


Fig. 1. UV-Spektren (in Äthanol)
Kurve I: Tri(dimethylallyl)-phloracetophenon (IV, R=$COCH_3$).
Kurve II: Acetyl-methyl-filicinsäure (VII).
Kurve III: Tetramethyl-phloracetophenon (IX).

einbasisch titrieren. Beim Abbau mit Alkali-Zink-Staub oder beim Kochen mit 2n-Salzsäure erhält man die bekannte 3-Methyl-filicinsäure[9]) (VIII).

Diese Ergebnisse sind beweisend für die Konstitution VII. Das UV-Spektrum (Fig. 1, Kurve II) gleicht dem des Lupulons (IV, R = $CH_2CH(CH_3)_2$) bzw. Acetolupuphenons[3,4]) (IV, R = CH_3), deren einfachstes Analogen VII darstellt.

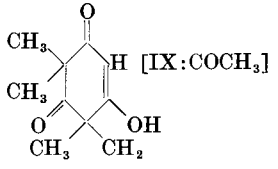
b) 1-Acetyl-3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexen-1-ol-2-dion-(4,6) (IX). Aus verd. Alkohol wurde die Substanz in glitzernden

[8]) Methyläther von Phloroglucin-Derivaten ergeben bei der Methoxylbestimmung nach Zeisel-Vieböck oft schlecht stimmende Analysendaten; und zwar findet man meist zu niedrige, in zahlreichen Fällen aber auch zu hohe OCH_3-Werte. Eine Erklärungsmöglichkeit für die zu niedrigen Werte (C. Schöpf, J. Popoff, Dissertation J. Popoff, Darmstadt 1947) ist, daß das bei der Bestimmung entstehende Methyljodid zum Teil kernmethylierend wirkt. Für die zu hoch ausfallenden Werte können wir nun eine Erklärung geben: Die rein kernmethylierten Verbindungen VII, IX, X und XII ergeben (vgl. Versuchsteil) stets Methoxyl-Werte von 0,2—1,0%. Allgemein kann also auch C-Methyl einen Beitrag liefern. Auch Flavaspidsäure ist eine hoch kernmethylierte Verbindung und der kürzlich (W. Riedl, Liebigs Ann. Chem. **585**, 32 (1954)) zur Erklärung der α-Form angenommene Gehalt an Kristall-Methanol muß nun zweifelhaft erscheinen.

[9]) R. Boehm, Liebigs Ann. Chem. **329**, 296 (1903); J. Herzig, F. Wenzel, Mh. Chem. **24**, 111 (1903).

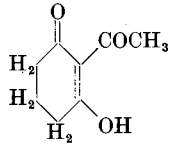
Blättchen vom Schmp. 37°, aus verd. Methanol in flachen Prismen vom Schmp. 54° erhalten.

Den Analysen nach liegt tetramethyliertes Phloracetophenon $C_{12}H_{16}O_4$ vor; die Substanz enthält keine Methoxylgruppen[9]) und läßt sich scharfeinbasisch titrieren. Gegen Alkali, mit und ohne Zinkstaub ist sie sehr beständig und bildet kristallisierende Alkalisalze[10]).

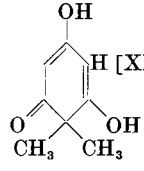


[IX:$COCH_3$]

X



XI



[XII$_3$:$COCH_3$]

XIII

Mit 2n-Salzsäure dagegen läßt sie sich leicht und quantitativ abbauen zum bekannten „Tetramethyl-phloroglucin“[11]) (X).

Diese Ergebnisse sind beweisend für die Konstitution IX. Das UV-Spektrum (Fig. 1, Kurve III) entspricht dem des 2-Acetyl-dihydroresorcins[12]) (XI) und dem des Leptospermons[13]) (III), als dessen einfachstes Analogon[14]) es zu betrachten ist.

c) 3-Acetyl-filicinsäure (XII). Diese lang gesuchte Verbindung fanden wir schließlich in den Mutterlaugen der 5-Acetyl-3-methylfilicinsäure (VII). Wir werden die Reaktionen der Substanz und ihre verbesserte Darstellung in einer späteren Veröffentlichung noch eingehender beschreiben und wollen nur die Ergebnisse

[10]) Dieses Verhalten teilt IX mit „Tetramethyl-phloroglucinaldehyd“ (J. Herzig, F. Wenzel, Mh. Chem. **26**, 1359 (1905), sowie mit dem 1,1-Dimethyl-4-acetyl-cyclohexandion-(3,5) von W. Dieckmann u. R. Stein, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 3370 (1904).

[11]) A. Spitzer, Mh. Chem. **11**, 287 (1890).

[12]) H. Smith, J. chem. Soc. [London] **1953**, 803.

[13]) L. H. Briggs, C. H. Hassall, F. Short, J. chem. Soc. [London] **1945**, 706.

[14]) IX ist bicarbonatlöslich, Leptospermon (III) dagegen -unlöslich, läßt sich aber wie IX mit Alkali scharf einbasisch titrieren. Hassall u. Mitarb.[13]) führen die Unlöslichkeit von III in Bicarbonat auf das Vorliegen starker Wasserstoffbrücken zurück. Wir haben hinsichtlich der Bicarbonatlöslichkeit ähnliche Beobachtungen gemacht. Ersetzt man in den kernmethylierten gut bicarbonatlöslichen Lupulonanaloga (Typ VII) die Methylgruppe durch längere Alkylreste, z. B. Äthyl-, so kann man die betreffenden Verbindungen der ätherischen Lösung mit Bicarbonat nicht mehr oder nur schwierig entziehen. Eine Verlängerung des Acylrestes wirkt sich ähnlich aus. Wir glauben, daß für diesen Effekt, neben evtl. verschiedener Säurestärke, hauptsächlich Unterschiede im Verteilungskoeffizienten der Alkalisalze im System Äther-Wasser verantwortlich sind. Z. B. läßt sich Flavaspidsäure scharf einbasisch titrieren, andererseits kann man sie aus sodaalkalischer Lösung mit Äther in Form ihres Natriumsalzes ausschütteln (vgl. W. Riedl, Liebigs Ann. Chem. **585**, 32 (1954)). Dieser Effekt bedeutet eine erhebliche Schwierigkeit für die Auftrennung längerkettig-alkylierter und -acylierter Phloracylophenone.

mitteilen, die die Konstitution XII beweisen. Die Analysen stimmen auf dimethyliertes Phloracetophenon, $C_{10}H_{12}O_4$. Die Substanz enthält kein Methoxyl[8]), läßt sich scharf einbasisch titrieren und ergibt beim Abbau mit 2n-Salzsäure die bekannte Filicinsäure[15]) (XIII).

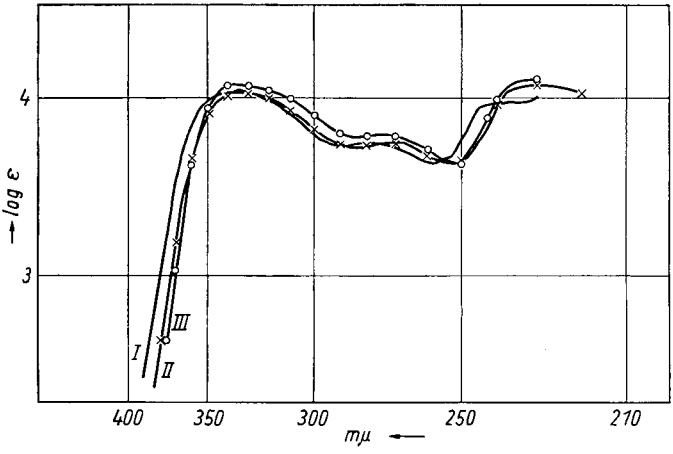


Fig. 2. UV-Spektren (in Alkohol).
Kurve I: Acetyl-methyl-filicinsäure.
Kurve II: Butyryl-filicinsäure.
Kurve III: Acetyl-filicinsäure.

Das UV-Spektrum (Fig. 2) ist fast deckungsgleich mit dem der homologen (u. a. aus Flavaspidsäure darstellbaren) 3-Butyryl-filicinsäure[16]) („Filicinsäurebutanon") und mit dem der Lupulon-analoga[17]).

Weiterhin untersuchten wir noch die direkte Tetramethylierung von I.

Tab. II. Tetramethylierung von Phloracetophenon

Nr.	Temp.	Zeit (Stdn.)	% bi		% so		% na	Gesamt-ausbeute	reine Kern-methyl-Verbindg.
			VII	IX	V	VI			
a)	20°	120	30,8	35,8	6,0	—	2,5	75,1	72,6
b)	70°	72	3,0	15,9	6,3	—	5,0	30,2	25,2

Auch hier liefert Methode a) bessere Ergebnisse.

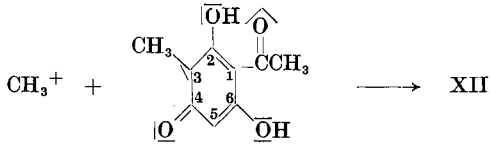
[15]) R. Boehm, Liebigs Ann. Chem. **307**, 249 (1899).
[16]) W. Riedl, Liebigs Ann. Chem. **585**, 32 (1954).
[17]) Die 3-ständige Methylgruppe in VII, bzw. die entsprechende Prenylgruppe in den Lupuphenonen vom Typ IV, ist also praktisch ohne Einfluß auf das Spektrum, sie bewirkt nur geringe Rotverschiebung.

a) Nach unserer Methode (Umsetzung mit 4 Mol Natriummethylat und überschüssigem Methyljodid (8 Mol) in Methanol bei 20°);

b) Nach dem eingangs zitierten Verfahren von Hassall und Mitarbeitern[2]) in Wasser bei 70°.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das bisher am besten geeignete Verfahren die Umsetzung in abs. Methanol bei Zimmertemperatur ist. Die kernmethylierten Phloracylophenone sind damit präparativ leicht zugängliche Verbindungen geworden. Die Ausbeuten betragen rund 70%, bzw. 85—95% des insgesamt isolierbaren Materials. Die Bildung von Methyläthern erfolgt nur in sehr geringem Umfang, ω-Methylierung offenbar überhaupt nicht.

Durch den interessanten Befund des fast völligen Fehlens von symmetrisch dimethyliertem Phloracetophenon (VI) einerseits und durch die Isolierung der 3-Acetyl-filicinsäure (XII) andererseits, können wir eine bestimmte Vorstellung für den Reaktionsmechanismus entwickeln. Die Kernmethylierung von Phloracetophenon verläuft offenbar stufenweise derart, daß die neu hinzukommende Methylgruppe bevorzugt an eine bereits methyl-substituierte Kernstelle tritt. Nimmt man kryptoionischen Reaktionsverlauf an, so ergibt sich für die Bildung der 3-Acetyl-filicinsäure (XII) z. B. folgende Formulierung:



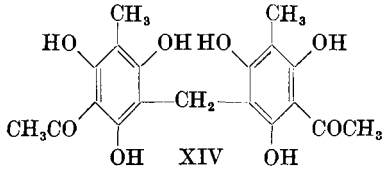
Hierbei verleiht die schon vorhandene Methylgruppe dem C-Atom 3 zusätzlichen δ^--Charakter, so daß Substitution nicht in 5-, sondern bevorzugt in 3-Stellung erfolgt.

Wir glauben, daß man diese Deutung des Reaktionsverlaufs auch für die Kernprenylierung, d. h. für die Synthese des Lupulons, annehmen darf. Damit ergibt sich dann auch die Erklärung für die geringe Ausbeute (3—5%) bei all den früheren Versuchen[4]) durch Diprenylierung in Äther-Methanol zum 4-Desoxy-humulon (3,5-Diprenyl-phlorisovalerophenon, analog VI) zu gelangen.

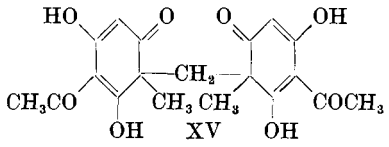
Wir haben die Kernprenylierung von I nun nach dem Standard-Verfahren ausgeführt; Ausbeute an Acetolupuphenon (IV, $R = CH_3$) 32% d. Th.; früher (in Äther-Methanol) 26,2%.

Bei der Bildung von Methylen-bis-phloracylophenonen (z. B. vom Typ XIV), die man ja als eine Art Kernmethylierung auffassen kann, liegen andere Reaktionsverhältnisse vor. Hier wird (unter

Wasserabspaltung mit dem Formaldehyd) die Substitution an der Kernstelle eintreten, die die geringste Protonen-Affinität hat. Man erhält hier in der Tat stets XIV, aber kein XV.



XIV



XV

Verbindungen vom Typ XV kommen wahrscheinlich ebenfalls in der Natur vor (Protokosin, A. R. Todd, A. J. Birch[18])). Ihre Synthese ist eventuell nach unserem Verfahren möglich, gegebenenfalls unter Anwendung von Methylenjodid.

Herrn Prof. Dr. St. Goldschmidt danken wir für das der Arbeit entgegengebrachte Wohlwollen und die Bereitstellung von Institutsmitteln. Der Bayerischen Akademie der Wissenschaften danken wir für eine Forschungsbeihilfe.

Beschreibung der Versuche

Trimethylierung von Phloracetophenon

1. In abs. Methanol (Standard-Verfahren)

20 g wasserfreies Phloracetophenon werden in 150 ccm abs. Methanol gelöst und unter Kühlung zu einer Lösung von 8,21 g (3 Äquiv.) Natrium in 50 ccm Methanol gegeben. Man gibt unter weiterer Kühlung 101,5 g Methyljodid (6 Äquiv.) zu und läßt die rotbraune Lösung 5 Tage (unter Feuchtigkeits- und Luftausschluß) bei Zimmertemperatur stehen. Dann werden Methanol und überschüssiges Methyljodid i. V. bei 40° abdestilliert, der Rückstand wird mit je 250 ccm Wasser und Äther in Lösung gebracht. Nach dem Ansäuern mit verd. Schwefelsäure bis zu kongosaurer Reaktion schüttelt man die wäßrige Lösung noch zweimal mit je 50 ccm Äther aus und extrahiert die vereinten rotgefärbten Ätherauszüge nacheinander mit

1. gesättigter Kaliumbicarbonatlösung (8 × 30 ccm),
2. 10-proc. Sodalösung (9 × 50 ccm),
3. 2n-Natronlauge (9 × 50 ccm).

Die hiernach verbleibende, fast farblose Ätherlösung hinterließ nach dem Eindampfen keinen Rückstand.

Die Fraktionen 1., 2. und 3. werden jeweils einmal mit wenig Äther gewaschen und dann unverzüglich mit halbkonz. Salzsäure angesäuert.

Lösung 1. Beim Ansäuern entsteht ein rotbrauner Niederschlag, 14,08 g, 55,2% d. Th., lange Spieße und Prismen vom Schmp. 140—150°. Die gesamte Menge wird mit 4 × 50 ccm abs. Benzol in der Kälte digeriert, das Benzol des eingedampften Auszugs der Rückstand wird aus 30-proc. Methanol umkristallisiert: 280 mg, 1,1% d. Th., 1-Acetyl-3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexen-1-ol-2-dion-(4,6) (IX), Schmp. 54°. Aus dem Benzolunlöslichen resultieren nach Umkristallisieren aus 110 ccm 30-proc. Methanol 10,20 g (40,8% d. Th.) 5-Acetyl-3-methyl-filicinsäure (VII), Schmp. 158°. Beim Verdünnen der Mutterlauge

[18]) J. chem. Soc. [London] **1952**, 3102

mit etwa 100 ccm Wasser kristallisiert 3-Acetylfilicinsäure (XII) aus, rötliche verwachsene Oktaeder vom Schmp. 169°, 1,0 g = 4,3% d. Th.

Lösung 2. Beim Ansäuern flockiger gelber Niederschlag, 5,33 g, 24,6% d. Th., vom Schmp. 165—175°. Nach Umkristallisieren 3-Methylphloracetophenon (V), Schmp. 208°. Die Suche nach unverändertem Phloracetophenon, nach durch ω-Methylierung eventuell gebildetem Phlorpropio- oder Phloriso-butyro-phenon, sowie nach 3,5-Dimethyl-phloracetophenon (VI) verlief ergebnislos.

Lösung 3. Beim Ansäuern entsteht eine milchige Trübung, die nach längerem Stehen im Eisschrank kristallisiert, Schmp. 130—150°, 0,55 g, 2,4% d. Th. Der Analyse nach handelt es sich um ein dimethyliertes Phloracetophenon (Schmp. 176—178°) (vgl. weiter unten), das wir noch nicht näher untersucht haben.

Ein gleichartiger zweiter Ansatz ergab in gut übereinstimmenden Ausbeuten dieselben Produkte.

2,6-Trimethylierung unter den in Tab. 1 angegebenen Bedingungen

Zu Ansatz gelangten stets die gleichen Mengen: 4,00 g Phloracetophenon, 1,642 g Natrium (3 Äquiv.) in abs. Methanol oder Alkohol gelöst, sowie 20,22 g Methyljodid (6 Äquiv.). Die Aufarbeitung erfolgte wie oben angegeben.

3-Acetyl-filicinsäure haben wir erst bei den größeren Ansätzen nach 1. entdeckt. An Besonderheiten ist nur anzugeben:

4. Umsetzung in Äther-Äthanol. Sodafraktion: beim Ansäuern 1,91 g zu Büscheln vereinte Nadeln, Schmp. 170°. Man kocht mit 100 ccm Wasser aus; aus dem Filtrat nach zweimaligem Umkristallisieren aus 40 ccm Wasser *3-Methyl-phloracetophenon* (V), Schmp. 207°; der Rückstand ergibt aus 30 ccm 30-proc. Methanol lange Nadeln vom Schmp. 219—220°: *3,5-Dimethyl-phloracetophenon* (VI)[19] (0,13 g, 2,8% d. Th.).

6. Umsetzung in abs. Aceton. Die Lösung der Phloracetophenon-Trinatriumverbindung in abs. Methanol wird i. V. unter N_2 zur Trockne eingedampft, der Rückstand mehrmals mit Aceton versetzt und jedesmal erneut eingedampft. Dann gibt man 40 ccm Aceton zu, schüttelt gut durch und fügt unter Kühlung die übliche Menge Methyljodid zu.

Tetramethylierung von Phloracetophenon

a) in abs. Methanol

4,00 g Phloracetophenon, 2,188 g Natrium (4 Äquiv.) gelöst in 40 ccm Methanol und 26,80 g Methyljodid (8 Äquiv.) werden bei Zimmertemperatur 5 Tage umgesetzt und aufgearbeitet wie beim Standard-Verfahren beschrieben (vgl. Tab. 2).

b) in Wasser bei 70°

4,00 g Phloracetophenon und 5,32 g (4 Äquiv.) Kaliumhydroxyd, gelöst in 25 ccm Wasser, wurden im Bombenrohr mit 13,40 g (4 Äquiv.) Methyljodid 3 Tage auf 65—70° erhitzt. Das dann homogene, dunkelbraungefärbte, sauer (p_H 2) reagierende Reaktionsgemisch wurde mit Äther ausgeschüttelt und, wie beim Standard-Verfahren beschrieben, aufgearbeitet.

[19]) In allen übrigen Fällen versuchten wir VI nachzuweisen, indem wir nach Abtrennung von V die (geringen) Rückstände gelöst, in Methanol a) mit Diazoamidbenzol umsetzten, um Reste von V als Azo-Verbindung abzufangen, b) mit Sauerstoff in Gegenwart von Bleiacetat (Wöllmer-Oxydation) oxydierten (vgl. N. Campbell, B. M. Coppinger, J. Amer. chem. Soc. **73**, 1849 (1951)). VI war in keinem Fall nachweisbar.

Identifizierung der Synthese-Produkte

3-Methyl-phloracetophenon (V)

Aus Wasser farblose Nadelbüschel vom Schmp. 211° (Mischschmp.), dunkelviolette Eisenchlorid-Reaktion. Getrocknet bei 100°/0,3 P_4O_{10}.

$C_9H_{10}O_4$ (182,2)	Ber.	C 59,34	H 5,53
	Gef.	» 59,09	» 5,61

Triacetat. Feine lange Nadeln (aus 50-proc. Methanol) vom Schmp. 111°[1]).

5-Phenylazo-3-methyl-phloracetophenon (nach H. Brockmann[20]) rote Nadeln aus Methanol, Schmp. 202°.

$C_{15}H_{14}O_4N_2$ (286,3) Ber. N 9,79 Gef. [N 9,47]

3,5-Dimethyl-phloracetophenon (VI)

Aus 30-proc. Methanol lange Nadeln, Schmp. 222° (Mischschmp.)

Dimethyliertes Phloracetophenon (unlösl. Bicarbonat, Soda). Aus ziemlich viel heißem Wasser, oder aus 30-proc. Methanol, sowie aus Benzol, Essigester- oder Chloroform-Gemischen mit Petroläther (40—60°) gelb-bräunliche Prismen vom Schmp. 176—178°; in Alkohol rotbraune Eisenchlorid-Reaktion.

$C_{10}H_{12}O_4$ (196,2)	Ber.	C 61,21	H 6,17
	Gef.	» 60,78	» 6,21

Die Konstitution wurde noch nicht näher untersucht.

3-Methyl-phloracetophenon-4,6-dimethyläther (II)

Aus Alkohol oder Methanol rechteckige Prismen vom Schmp. 141° (Mischschmp.). II ist schwer löslich in 2n-NaOH und zeigt in Alkohol rotbraune Eisenchlorid-Reaktion.

$C_{11}H_{14}O_4$ (210,2)	Ber.	C 62,84	H 6,71
	Gef.	» 63,10	» 7,13

Acetat. Schmp. 87°[1]).

3-Acetyl-filicinsäure (XII)

Aus viel heißem Wasser (Tierkohle) farblose verwachsene Oktaeder (1), ebenso aus verd. Methanol (2), vom Schmp. 174—176°. XII ist leicht löslich in Alkohol, Methanol, Äther, schwer löslich in Wasser; in Alkohol braunrot-weinrote Eisenchlorid-Reaktion. Getrocknet bei 100°/0,3 P_4O_{10}.

$C_{10}H_{12}O_4$	Ber.	C	61,21	H 6,17	OCH_3	0	
	Gef.	» (1)	60,94, (2) 61,53	» 6,35, 6,34	»	0,67	
Äquival.-Gew.	Ber.	196,2	Gef.	197,6			

Abbau von XII zu Filicinsäure[15]) (XIII)

0,30 g XII werden mit 8 ccm 2n-Salzsäure 4 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach etwa einer Stunde ist das Ausgangsmaterial in Lösung gegangen. Nach 2-stündigem Stehen im Eisschrank orangegelbe, zu Kugeln vereinte Prismen vom Schmp. 212—215°, 0,21 g, 89% d. Th. Nach Umkristallisieren aus Methanol, farblose Würfel vom Schmp. 214—215°. Die alkoholische Lösung färbt sich mit $FeCl_3$ braunrot, mit etwas Anilin nach einiger Zeit violett; einige Kristalle erhitzt mit wenig Eisessig und Anilin ergeben Grünfärbung (R. Boehm)[15]).

5-Acetyl-3-methyl-filicinsäure (VII)

Nach Umkristallisieren aus verd. Äthanol oder verd. Methanol derbe, farblose lange Prismen (1), aus viel heißem Benzol farblose, verwachsene Prismen (2), aus viel heißem Wasser feine, zu Büscheln vereinte Prismen (Analyse 3, getr. bei

[20]) H. Brockmann, K. Maier, Naturwissenschaften **25**, 460 (1937).

20°, Analyse 4; getr. bei 100°) vom Schmp. 160—161°. VII ist leicht löslich in Alkohol, Methanol, Äther, schwer löslich in heißem Benzol, Ligroin (80—100°) und Wasser; in Alkohol rotbraun-weinrote Eisenchlorid-Reaktion wie Lupulon und andere Lupuphenone.

$C_{11}H_{14}O_4$	Ber. C	62,84	62,83	H 6,71	OCH_3	0
	Gef. » (1)	62,86, (2)	62,83	» 6,93, 6,81	»	0,8
	» (3)	62,62, (4)	62,91	» 6,94, 6,77		

Äquiv.-Gew. Ber. 210,3 Gef. 214

Abbau von VII zu 3-Methyl-filicinsäure[9]) (VIII)

a) Mit Alkali-Zinkstaub[21]). 0,15 g 5-Acetyl-3-methyl-filicinsäure werden mit 0,30 g Zinkstaub und 0,8 ccm 15-proc. Natronlauge 8 Stunden auf dem Wasserbad digeriert. Nach Abkühlen filtriert man in 25-proc. Schwefelsäure ein, das ausgefällte Öl geht beim Schütteln gelb in Lösung. Nach mehrstündigem Stehen bei 0° kristallisiert die 3-Methylfilicinsäure (VIII) in gelben, zu Kugeln vereinten Nädelchen aus, Schmp. 178°. Nach Umkristallisieren aus Essigester gut ausgebildete, gelbliche Oktaeder, Schmp. 180°. Alle Lösungen, auch die kristallisiert reine Substanz selbst, färben sich an der Luft ziemlich schnell gelb. Eisenchlorid-Reaktion (in Wasser) violett, schnell vergänglich, dann Umschlag über Braun nach Weingelb[9]).

b) Mit 2n-Salzsäure. 1,00 g VII wird mit 24 ccm 2n-Salzsäure 5 Stunden am Rückfluß gekocht, wobei das Ausgangsmaterial allmählich in Lösung geht. Anschließend engt man auf etwa $^2/_3$ ein: nach 12-stünd. Stehen im Eisschrank 0,55 g, 69% d. Th. 3-Methyl-filicinsäure (VIII), nach Umkristallisieren aus 10 ccm Methanol, Schmp. 179—180°[9]).

1-Acetyl-3,3,5,5-tetramethyl-cyclohexen-1-ol-2-dion-(4,6) (IX)

Nach Umkristallisieren aus verd. Äthanol farblose, glitzernde unregelmäßige Blättchen vom Schmp. 37° (1); aus verd. Methanol farblose, lange, flache Prismen vom Schmp. 54° (2); Mischschmp. der dimorphen Formen 54°.

IX ist leicht löslich in Alkohol, Methanol, Äther, ziemlich leicht löslich in kaltem Benzol; schwer löslich in Wasser; in Alkohol orange-rote Eisenchlorid-Reaktion.

Ber. C	64,26		H	7,19	OCH_3	0
Gef. » (1)	64,61 (2)	64,41	»	7,27 7,58	»	Spur

Äquiv.-Gew. Ber. 224,2 Gef. 224

Abbau von IX zu „Tetramethyl-phloroglucin“ [11]) (X)

Analog angesetzt wie der Abbau von VII zu VIII bildet IX nur ein Natriumsalz, das sich nach etwa einstündigem Digerieren in großen farblosen Kristallen abscheidet. Dagegen verläuft die Spaltung glatt mit Salzsäure. 0,50 g IX werden mit 12 ccm 2n-HCl 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt, wobei sich nach und nach X in langen gelblichen Nadeln abscheidet, 0,40 g, 98,5% d. Th., Schmp. 182—184°; nach dreimaligem Umkristallisieren aus 10 ccm Benzol lange, farblose Nadeln, vom Schmp. 187—190°[11]).

$C_{10}H_{14}O_3$ (182,2)	Ber. C 65,91	H 7,74	OCH_3	0
	Gef. » 66,20	» 7,92	»	1,00

[21]) Analog zum Abbau des Filicinsäurebutanons nach R. Boehm, Liebigs Ann. Chem. **318**, 230 (1901).

Umsetzung einiger aliphatischer Nitroverbindungen mit Grignard-Verbindungen

Über aliphatische Nitroverbindungen VII

Von *Alfred Dornow*, *Hans Gehrt* und *Friedrich Ische*

(Aus dem Institut für Organische Chemie der Techn. Hochschule Hannover)

(Eingelaufen am 23. November 1953)

Bei der Umsetzung von Nitro-paraffinen mit Grignard-Verbindungen entstehen, wie Ch. Moureu[1]), J. Bevad[2]), A. B. Wang[3]) und G. D. Buckley[4]) fanden, Dialkyl- bzw. Alkyl-Aryl-hydroxylamine.

Das Phenylnitromethan schließt sich, wie wir feststellen konnten, weitgehend den Reaktionen der Nitroparaffine an und ergibt wie diese mit aliphatischen Grignard-Verbindungen vorwiegend Hydroxylamine der Struktur $C_6H_5—CH_2—\underset{\displaystyle R}{N}—OH$ und mit aromatischen Grignard-Verbindungen Hydroxylamine der allgemeinen Formel $C_6H_5—\underset{\displaystyle R}{\overset{\displaystyle R}{CH}}—N—OH$.

Beim Phenylnitromethan ist die Bildungstendenz der freien *aci*-Nitro-verbindung durch die Konjugation der entstehenden C—N-Doppelbindung mit dem aromatischen Kern gegenüber den rein aliphatischen Nitroverbindungen erhöht. Während G. D. Buckley beim Nitroäthan eine Anlagerung der Grignard-Verbindung an die N—O-Doppelbindung feststellte[4]), nehmen wir beim Phenylnitromethan unter Berücksichtigung einer nicht auszuschließenden CH-Acidität[5]) als erste Stufe der Reaktion die Bildung eines Salzes (I) an.

$$\left[C_6H_5—CH=N\begin{matrix}\nearrow O^{(-)}\\ \searrow O\end{matrix} \longleftrightarrow C_6H_5—\overset{(-)}{C}H—N\begin{matrix}=O\\ \searrow O\end{matrix}\right] MgX^{(+)}$$

I

Dafür spricht die sofort einsetzende Entwicklung von einem Mol Kohlenwasserstoff; bei der Hydrolyse wird fast quantitativ Phenylnitromethan zurückgewonnen.

---

[1]) C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **132**, 837 (1901).
[2]) Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 3065 (1907).
[3]) Transactions of the Science Society of China, Vol. **7**, 253 (1931—1933).
[4]) J. chem. Soc. [London] **1947**, 1492.
[5]) W. Theilacker u. W. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. **570**, 1 (1951).

Mit p-Nitrobenzoylchlorid erhielten wir aus (I) Benzhydroxamsäure-(4-nitro-benzoat), das auch aus *aci*-Phenylnitromethannatrium mit p-Nitrobenzoylchlorid entsteht[6]).

Der Verlauf der Umsetzung des Phenylnitromethans mit weiterem Grignard-Reagens ist wie bei den schon untersuchten Nitroparaffinen nicht ganz durchsichtig. Mit aliphatischen Grignard-Verbindungen erfolgt vermutlich die reduktive Abspaltung des semipolar gebundenen Sauerstoffatoms, ähnlich wie dieses z. B. auch bei Sulfonsäurechloriden mit Grignard-Verbindungen festgestellt wurde[7]).

$$[C_6H_5{-}CH{=}N{-}O^{(-)}]\ MgX^{(+)} \qquad C_6H_5{-}\underset{\displaystyle MgX}{\underset{|}{CH}}{-}\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{N}}{-}OMgX$$

II III

Das dieser Stufe (II) entsprechende Hydrolysenprodukt ergab mit 2,4-Dinitro-phenyl-hydrazon das dem Benzaldehyd entsprechende Hydrazon.

II addiert nun ein weiteres Mol Grignard-Reagens zur Verbindung III, aus der bei der Hydrolyse benzyl-substituierte Alkylhydroxylamine entstehen.

Die Umsetzung mit Isopropylmagnesiumchlorid führte zum kristallinen N-Isopropyl-N-benzyl-hydroxylamin, während das flüssige, mit Äthylmagnesiumbromid erhaltene Umsetzungsprodukt, das erwartete N-Äthyl-N-benzyl-hydroxylamin nur schwer von den es begleitenden Nebenprodukten, Äthylbenzylamin und Benzaldoxim zu trennen war. Dieses Hydroxylamin wurde bereits von A. C. Cope, Th. T. Foster und Ph. H. Towle[8]) bei der thermischen Spaltung des Diäthylbenzylaminoxyds neben anderen Verbindungen isoliert.

Die Entstehung des Benzyläthylamins erklärt sich aus der Reaktion von III mit weiterem Grignard-Reagens:

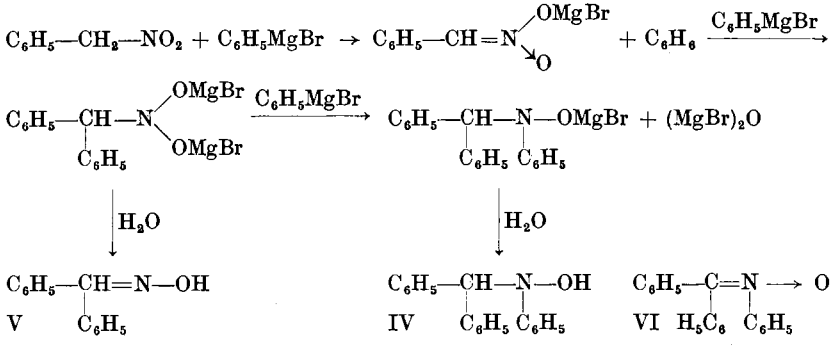
$$\diagdown\!\!\diagup N{-}OMgX + 2\,R{-}MgX \longrightarrow \diagdown\!\!\diagup N{-}MgX + R{-}R + (MgX)_2O$$

Entsprechendes hatten bereits H. Wieland und A. Roseeu[9]) und später H. Gilman und R. MacCracken[10]) am Beispiel des Nitrosobenzols beobachtet.

Mit Phenylmagnesiumbromid entsteht in guter Ausbeute das N-Phenyl-N-benzhydryl-hydroxylamin (IV). Die Reaktion scheint anders zu verlaufen als bei der Umsetzung mit aliphatischen

[6]) A. F. Holleman, Receuil Trav. chim. Pays-Bas **15**, 356 (1896).
[7]) H. Hepworth u. W. H. Clapham, J. chem. Soc. [London] **119**, 1188 (1921).
[8]) J. Amer. chem. Soc. **71**, 3929—3935 (1949).
[9]) Ber. dtsch. chem. Ges. **48**, 1117 (1915); **45**, 494 (1912).
[10]) J. Amer. chem. Soc. **49**, 1052 (1927).

Grignard-Verbindungen. Da wir in geringer Menge auch Benzophenon-oxim (V) erhielten, könnte der Reaktionsverlauf folgendermaßen formuliert werden:



IV wird leicht zum Benzophenon-oxim-N-phenyläther (VI) oxydiert. Dieses Nitron wurde daher ebenfalls erhalten.

Angeli, Alessandri und Ajazzi-Mancini[11]), die dieses Hydroxylamin und das Nitron bei der Umsetzung von Benzaldoxim-N-phenyläther mit Phenylmagnesiumbromid fanden, führten die Oxydation des Hydroxylamins auf ein bei Gegenwart von Luft gebildetes Peroxyd der Grignard-Verbindung zurück.

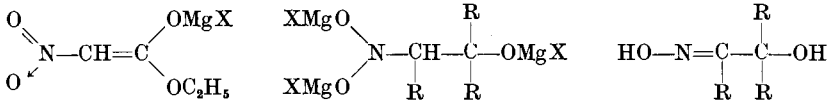
Wir konnten feststellen, daß das Nitron auch beim Durchleiten eines Luftstromes durch die ätherische Lösung des reinen Hydroxylamins entsteht. Nach Angeli und Mitarb. reagiert dieses Nitron nicht mit Äthylmagnesiumjodid. Mit Isopropylmagnesiumchlorid konnten wir es glatt zum Benzophenon-anil reduzieren.

Bei der Umsetzung von Nitroessigester mit Grignard-Verbindungen entstehen im Gegensatz dazu die erwarteten Hydroxylaminderivate nur in untergeordneter Menge. Als Hauptprodukte wurden dabei die Oxime von α-Ketoalkoholen isoliert. Die Bildung dieser Ketoxime kann durch folgenden Reaktionsverlauf erklärt werden:

Nach Untersuchungen von F. Arndt und J. Rose[12]) kann im Nitroessigester Enolisierung der Estergruppe eintreten; dabei wirkt die Nitrogruppe als Konjugationspartner. So wird mit einem Mol Grignard-Verbindung zunächst ein Mol Kohlenwasserstoff entwickelt[13]), wobei ein Salz entsteht, das, ohne Berücksichtigung der mesomeren Grenzformeln nach F. Arndt und B. Eistert[14]),

[11]) Atti Accad. naz. Lincei, Rend., Cl. Sci. fisiche, mat. natur. (5) **20**, I, 550 (1911).
[12]) J. chem. Soc. [London] **1935**, 1.
[13]) D. Ivanoff u. A. Spassoff, Bull. Soc. chim. France (5) **1**, 1419 (1934).
[14]) Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 2391 (1936).

gemäß VII zu formulieren ist. Mit einem Überschuß an Grignard-Lösung setzt sich VII zu einem Komplex VIII um, der nach Hydrolyse das Oxim eines α-Ketoalkohols (IX) ergibt.



VII VIII IX

Es wurden bisher auf diese Weise folgende Oxime dargestellt:

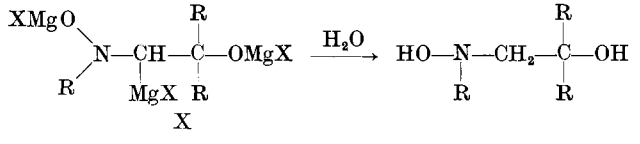
1. Durch Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid das 2-Methyl-butanol(2)-on(3)-oxim (IX, R = CH_3), das von Scheibler und Fischer[15]), sowie M. J. Konowalow[16]) bereits auf anderem Wege erhalten wurde.

2. Mit Äthylmagnesiumbromid das 3-Äthyl-hexanol(3)-on(4)-oxim (IX, R = CH_2CH_3).

3. Mit Isopropylmagnesiumchlorid das 2,5-Dimethyl-3-isopropylhexanol(3)-on(4)-oxim (IX, R = $CH(CH_3)_2$).

Entsprechend erhielt G. D. Buckley[17]) bei der Umsetzung von ungesättigten Nitroverbindungen mit magnesiumorganischen Verbindungen Ketoxime. Durch Hydrolyse mit verd. Schwefelsäure können die Oxime in die entsprechenden α-Ketoalkohole übergeführt werden. So wurde das 3-Äthyl-hexanol(3)-on(4) gewonnen, das schon früher von E. E. Blaise und C. Maire[18]), sowie von H. Finger und R. Gaul[19]) und schließlich von J. Speck und R. W. Bost[20]) auf anderem Wege hergestellt wurde.

Möglicherweise reagiert Nitroessigester mit aliphatischen Grignard-Verbindungen in Analogie zu I zum geringeren Teil auch zu einem Salz (X), denn bei der Hydrolyse konnten auch Hydroxylamine isoliert werden.



X

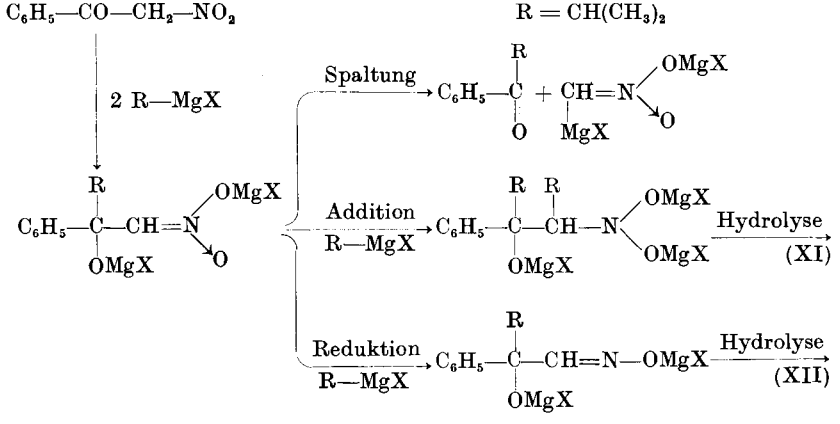
[15]) Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 2916 (1922).
[16]) Journ. russ. phys.-chem. Ges. **33**, 48; Chem. Zbl. **1901**, I, 995.
[17]) J. chem. Soc. [London] **1947**, 1494.
[18]) C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **145**, 74 (1907) und Ann. Chimie (8) **15**, 565 (1908).
[19]) J. prakt. Chem. (2) **111**, 54—61 (1925).
[20]) J. org. Chemistry II, 788 (1946).

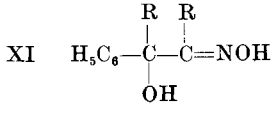
Mit überschüssigem Phenylmagnesiumbromid reagiert der Nitroessigester unter Spaltung des zunächst entstehenden Salzes und Bildung von Benzophenon bzw. Triphenylcarbinol.

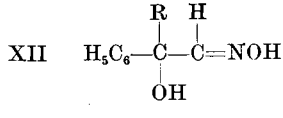
Ebenso wie der Nitroessigester reagiert das ω-Nitroacetophenon mit Grignard-Verbindungen. Dabei entstehen ebenfalls Oxime und in geringerem Umfang Hydroxylamin-Derivate, die jedoch nur an ihrer Reduktionswirkung erkannt werden konnten.

Aus der Umsetzung mit Isopropylmagnesiumchlorid wurde das 2,5-Dimethyl-3-phenyl-hexanol-(3)-on-(4)-oxim (XI) erhalten. In geringer Menge entsteht ferner das α-Oxy-α-phenyl-isovaleraldoxim (XII), dessen Abtrennung aus den Reaktionsprodukten zwar nicht vollständig gelang, das aber durch Überführung in das 2,4-Dinitrophenylhydrazon erkannt werden konnte.

Hierfür kann folgender Reaktionsverlauf angenommen werden:







Bei der Umsetzung von ω-Nitroacetophenon mit Isopropylmagnesiumchlorid konnte Isobutyrophenon als 2,4-Dinitro-phenylhydrazon identifiziert werden. Mit Phenylmagnesiumbromid erfolgt diese Spaltung weitgehend unter Bildung von Benzophenon, bzw. Triphenylcarbinol.

Wir danken der Hannoverschen Hochschulgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung der Arbeit.

Beschreibung der Versuche

1. Umsetzung von einem Mol Phenylnitromethan mit einem Mol Isopropylmagnesiumchlorid

In einem 1-l-Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurde zu einer Lösung von 10 g Phenylnitromethan[21]) in 75 ccm Äther unter Eiskühlung die berechnete Menge einer ätherischen Isopropylmagnesiumchloridlösung zugetropft. Unter lebhafter Reaktion entwickelten sich etwa 1600 ccm Gas und es setzte sich ein dichter weißer Niederschlag ab. Das Reaktionsgemisch wurde mit verd. Schwefelsäure zersetzt. Die gelbe wäßrige Phase wurde noch zweimal ausgeäthert und die ätherischen Auszüge mit Natriumsulfat getrocknet. Bei der Destillation wurden 7,8 g Phenylnitromethan, Sdp. 119°/16 zurückerhalten.

2. Benzhydroxamsäure-4-nitrobenzoat

Zu dem wie unter 1. beschriebenen, aus 20 g Phenylnitromethan erhaltenen Reaktionsgemisch, wurde eine Lösung von 26 g p-Nitrobenzoylchlorid in 100 ccm Äther zugetropft. Da keine Auflösung des Niederschlages eintrat, wurde der Äther abdestilliert, der Rückstand in abs. Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung noch 4 Stunden unter schwachem Rückfluß erwärmt. Das Tetrahydrofuran wurde abdestilliert und darauf der Rückstand mit verd. Schwefelsäure versetzt. Das Ungelöste wurde mit Äther extrahiert, um Phenylnitromethan herauszulösen und darauf zur Entfernung der gebildeten p-Nitrobenzoesäure wiederholt mit Wasser ausgekocht. Der Rückstand ergab nach Umkristallisieren aus Benzol 5 g Benzhydroxamsäure-4-nitro-benzoat vom Schmp. 172° (Aceton)[22]). Ausbeute 12,5%.

$C_{14}H_{10}O_5N_2$ (286,24) Ber. N 9,79
Gef. N 9,77

3. N-Isopropyl-N-benzyl-hydroxylamin

Wie unter 1. beschrieben, wurden zu 0,32 Mol Isopropylmagnesiumchlorid in ätherischer Lösung 13,7 g (0,1 Mol) Phenylnitromethan in 100 ccm Äther unter Eiskühlung zugetropft und anschließend das Reaktionsgemisch 4 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Zusatz von viel gesättigter Ammoniumchloridlösung wurde wiederholt ausgeäthert, die ätherischen Auszüge wurden mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Das zurückbleibende dunkelgelbe Öl wurde i. V. destilliert. Nach einem geringen Vorlauf ging das Hydroxylamin bei 114—119°/13 über und erstarrte bereits im Kühler kristallin. Schmp. 79,5° (Petroläther). Leicht löslich in Äther, Alkohol und Benzol, weniger löslich in Petroläther und schwer löslich in Wasser. Die Lösung in Alkohol reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung in der Kälte.

$C_{10}H_{15}ON$ (165,23)	Ber.	C 72,69	H 9,15	N 8,48
	Gef.	» 72,73, 72,97	» 9,23, 9,19	» 8,40

Aus der ätherischen Lösung fiel mit trockenem Chlorwasserstoff nach einigem Stehen das Hydrochlorid in großen Kristallen, die mit Äther gewaschen wurden. Schmp. 121°.

$C_{10}H_{16}ONCl$ (201,69) Ber. N 6,97 Gef. N 7,00

Mit einer ätherischen Pikrinsäurelösung fiel das Pikrat vom Schmp. 105,5°.

$C_{16}H_{18}O_8N_4$ (394,34) Ber. N 14,21 Gef. N 14,37

[21]) W. Wislicenus u. A. Endres, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 1757 (1902).
[22]) A. Werner, W. Skiba, Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 1661 (1899).

4. Umsetzung von Phenylnitromethan mit Äthylmagnesiumbromid

Wie in Versuch 3. beschrieben, wurden 0,32 Mol Äthylmagnesiumbromid in ätherischer Lösung mit 13,7 g (0,1 Mol) Phenylnitromethan umgesetzt. Die Destillation der ätherischen Lösung ergab eine kleine Menge eines von 85° bis 95°/14 siedenden Öles (a), eine Fraktion Sdp. 117—119°/14 (b) und wenig eines bei 157°/14 übergehenden gelben Öles (c).

Aus (a) wurde mit ätherischer Chlorwasserstofflösung ein Hydrochlorid erhalten, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol/Äther den Schmp. 179,5° zeigte und sich als Äthyl-benzyl-amin-hydrochlorid erwies (183°)[8]).

$C_9H_{14}NCl$ (171,66)	Ber.	C 62,96	H 8,22	N 8,16
	Gef.	» 62,60	» 8,33	» 7,98

(b) reduzierte augenblicklich ammoniakalische Silbernitratlösung; dieses deutete auf den Gehalt an Hydroxylamin (Sdp. 88°/1,1)[8]).

Mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin wurde aus der Fraktion (b) das Benzaldehyd-2,4-dinitro-phenylhydrazon in feinen orangegelben Nadeln erhalten. Schmp. 235° (Dioxan); Mischschmp. mit dem aus Benzaldehyd erhaltenen Hydrazon keine Depression.

$C_{13}H_{10}O_4N_4$ (286,24) Ber. N 19,58 Gef. N 19,64

Die Fraktion (b) enthielt somit Benzaldoxim (Sdp. 117,5°/14 [23]), 123 bis 124°/14[24]), das auch in der Fraktion (c) nachgewiesen werden konnte.

5. N-Phenyl-N-benzhydryl-hydroxylamin (IV)

Wie in Versuch 3. beschrieben, wurde eine ätherische Lösung von 0,19 Mol Phenylmagnesiumbromid mit einer Lösung von 8,5 g Phenylnitromethan in 50 ccm Äther umgesetzt. Nach Abdestillieren des Äthers fiel das Hydroxylamin in derben Kristallen aus. Schmp. 127° (Alkohol) (127° [11])[25]). Ausbeute 5,5 g, 32,5% d. Th.

$C_{19}H_{17}ON$ (275,33) Ber. N 5,09 Gef. N 5,16

6. Benzophenon-oxim, Benzophenon-oxim-N-phenyläther

Wie in Versuch 3 beschrieben, wurde eine ätherische Lösung von 0,45 Mol Phenylmagnesiumbromid mit 20 g (0,145 Mol) Phenylnitromethan in 100 ccm Äther umgesetzt. Der Ätherauszug wurde zweimal mit 2n-Natronlauge durchgeschüttelt. Aus dem Auszug ließen sich 0,5 g Phenol, sowie eine geringe Menge Phenylnitromethan zurückgewinnen. Mit Bisulfitlösung wurde ferner eine geringe Menge Benzaldehyd abgetrennt und als Phenylhydrazon nachgewiesen.

Aus der ätherischen Lösung wurden zunächst der Äther und dann i. V. Benzol und Brombenzol abdestilliert. Es blieb ein dickes Öl zurück, das nach einiger Zeit kristallin erstarrte. Es wurde mit 100 ccm Äther digeriert und der gelbe Rückstand aus Alkohol umkristallisiert.

Der Benzophenon-oxim-N-phenyläther (VI) schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Aceton bei 220° (216—217° [26]), 218—220° [27]). Ausbeute 7 g, 18% d. Th.

$C_{19}H_{15}ON$ (273,32)	Ber.	C 83,49	H 5,53	N 5,13
	Gef.	» 83,34	» 5,74	» 5,42

[23]) Ed. Bougeois u. J. Dambmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **26**, 2858 (1893)
[24]) Luxmoore, J. chem. Soc. [London] **69**, 178 (1896).
[25]) G. Cusmano, Gazz. chim. ital. **51** (2), 309 (1921).
[26]) H. Staudinger u. K. Miescher, Helv. chim. Acta **2**, 568 (1919).
[27]) C. K. Ingold u. J. C. Weaver, J. chem. Soc. [London] **125**, 1461 (1924).

Die ätherische Lösung wurde mit ätherischer HCl-Lösung von Resten basischer Substanzen befreit. Nach der Entsäuerung mit Bicarbonat wurde der Äther abdestilliert. Es blieb ein dunkelbraunes Öl zurück, das dreimal mit Petroläther durchgeschüttelt wurde. Aus der eingeengten Lösung kristallisierten 1,1 g Benzophenon-oxim (V). Schmp. 142,5° (Alkohol).

$C_{13}H_{11}ON$ (197,23)	Ber.	C 79,16	H 5,62	N 7,10
	Gef.	» 78,97	» 5,69	» 7,28

Der Rückstand der eingeengten Petrolätherlösung bestand aus Diphenyl.

7. Reduktion des Benzophenon-oxim-N-phenyläthers mit Isopropyl-magnesiumchlorid

Zu 2,7 g (0,01 Mol) Benzophenon-oxim-N-phenyläther, in 175 ccm Äther suspendiert, wurde unter Rühren soviel einer ätherischen Isopropylmagnesiumchlorid-Lösung zugetropft, bis der Gilman-Test[23]) auch nach einstündigem Erwärmen unter Rückfluß noch positiv ausfiel. Die entstandene klare gelbe Lösung wurde mit 10 ccm Wasser zersetzt und wie üblich aufgearbeitet. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieb das Benzophenon-anil in gelben Kristallen zurück. Schmp. 112° (Alkohol). Ausbeute 1,9 g, 74% d. Th.

$C_{19}H_{15}N$ (257,32)	Ber.	C 88,68	H 5,88	N 5,44
	Gef.	» 88,66	» 5,86	» 5,43

Wird der Gilman-Test ausgeführt, bevor ein Überschuß an Grignard-Reagens in der Lösung ist, so tritt beim Erwärmen einer Probe der ätherischen Reaktionslösung mit der 0,1-proc. Benzol-lösung von Michlers Keton eine intensive gelbe Lumineszenz auf.

8. 2-Methyl-butanol-(2)-on-(3)-oxim (IX, R = CH_3)

Wie in Versuch 3 beschrieben, wurde eine ätherische Lösung von 0,715 Mol Methylmagnesiumjodid mit einer Lösung von 19 g (0,143) Mol Nitroessigsäureäthylester[29]) in 100 ccm Äther umgesetzt. Die Destillation der Reaktionsprodukte lieferte eine erste Fraktion vom Sdp. 80°/12, die alkalisch reagierte und ammoniakalische Silbernitratlösung reduzierte, ihrer geringen Menge wegen aber nicht weiter untersucht wurde. Eine zweite Fraktion vom Sdp. 101°/12 erstarrte im Kühler zu langen weißen Nadeln. Schmp. 85,5—86° (Benzol), Schmp. 86°[15]).

Das Oxim reagiert neutral und ist in Wasser, Alkohol und Äther leicht, in Benzol und Petroläther schwer löslich. Ausbeute 7 g, 42% d. Th.

$C_5H_{11}O_2N$ (117,15)	Ber.	C 51,26	H 9,46	N 11,96
	Gef.	» 51,24	» 9,33	» 12,06

9. N-Äthyl-N-(2-oxy-2-äthyl)-butyl-hydroxylamin und 3-Äthyl-hexanol-(3)-on-(4)-oxim (IX, R = CH_2—CH_3)

Wie in Versuch 3 beschrieben, wurde eine ätherische Lösung von 1,0 Mol Äthylmagnesiumbromid mit einer Lösung von 26,6 g (0,2 Mol) Nitroessigsäureäthylester in 100 ccm Äther umgesetzt. Die Destillation der Reaktionsprodukte ergab als erste Fraktion 1 g eines gelblichen Öles vom Sdp. 103—104°/20, das alkalisch reagiert und ammoniakalische Silbernitratlösung in der Kälte reduziert. Es wurde durch Auflösen in verd. Schwefelsäure und Wiederausfällen mit

[28]) H. Gilman u. F. Schulze, J. Amer. chem. Soc. **47**, 2002 (1925).

[29]) W. Steinkopf, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 3928 (1909) und Liebigs Ann. Chem. **434**, 26 (1923).

Kalilauge gereinigt und siedet dann bei 103°/20. Das Hydroxylamin ist in Alkohol und Äther leicht, in Wasser schwer löslich.

$C_8H_{19}O_2N$ (161,24) Ber. N 8,69 Gef. N 8,61

Als zweite Fraktion wurden 10 g eines viskosen gelblichen Öles vom Sdp. 129 bis 130°/20 aufgefangen, das neutral reagiert, ammoniakalische Silbernitratlösung nicht reduziert und in Alkohol und Äther leicht, in Wasser schwer löslich ist. Ausbeute an Oxim 10 g, 31% d. Th.

$C_8H_{17}O_2N$ (159,22	Ber.	C 60,34	H 10,76	N 8,80
	Gef.	» 60,45	» 10,80	» 8,79

10. N-Isopropyl-N-(2-oxy-2-isopropyl-3-methyl)-butylhydroxylamin und 2,5-Dimethyl-3-isopropyl-hexanol-(3)-on-(4)-oxim (IX, R = $HC(CH_3)_2$)

Wie in Versuch 3 beschrieben, wurde eine ätherische Lösung von 0,95 Mol Isopropylmagnesiumchlorid mit einer Lösung von 25 g (0,19 Mol) Nitroessigsäure-äthylester in 100 ccm Äther umgesetzt. Die Destillation der Reaktionsprodukte ergab eine erste Fraktion vom Sdp. 111—114°/15, die durch mehrfache Destillation i. V. gereinigt wurde. Sdp. 94°/4. Das gewonnene Öl reagierte alkalisch und reduzierte ammoniakalische Silbernitratlösung. Ausbeute 3 g.

$C_{11}H_{25}O_2N$ (203,32) Ber. N 6,89 Gef. N 7,04

Als zweite Fraktion wurde ein gelbes Öl vom Sdp. 123°/15 abgenommen, das ebenfalls durch wiederholte Destillation i. V. gereinigt wurde. Sdp. 110°/4. Das Oxim reagiert neutral, reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung nicht und löst sich leicht in Alkohol und Äther, ist jedoch in Wasser schwer löslich. Ausbeute 4 g, 9,5% d. Th.

$C_{11}H_{23}O_2N$ (201,30)	Ber.	C 65,63	H 11,52	N 6,96
	Gef.	» 66,13	» 11,37	» 6,85

11. 3-Äthyl-hexanol-(3)-on-(4)

Wie in Versuch 3 beschrieben, wurde eine ätherische Lösung von 1,65 Mol Äthylmagnesiumbromid mit 44 g (0,33 Mol) Nitroessigsäureäthylester in 100 ccm Äther umgesetzt. Das rohe Reaktionsprodukt, 31 g eines roten Öls, wurde ohne weitere Reinigung der Hydrolyse mit 100 ccm 10-proc. Schwefelsäure unterworfen und die Mischung 2 Stunden unter Rückfluß im Sieden gehalten. Es blieb nach der üblichen Verarbeitung ein gelbes Öl zurück, das durch wiederholte Destillation gereinigt wurde. Sdp. 71—73°/15 (Sdp. 68°/11[17]). Die Verbindung ist in Wasser schwer, in organischen Lösungsmitteln leicht löslich und besitzt einen angenehmen, an Menthol erinnernden Geruch. Ausbeute 11 g, 23% d. Th.

$C_8H_{16}O_2$ (144,21)	Ber.	C 66,63	H 11,18
	Gef.	» 66,11	» 11,06

Die Verbindung wurde in das Semicarbazon übergeführt. Schmp. 176° (177—177,5°)[19]).

$C_9H_{19}O_2N_3$ (201,27)	Ber.	C 53,70	H 9,52	N 20,88
	Gef.	» 53,48	» 9,11	» 20,94

12. Umsetzung von Nitroessigsäureäthylester mit Phenylmagnesiumbromid

Wie in Versuch 3 beschrieben, wurde eine ätherische Lösung von 0,75 Mol Phenylmagnesiumbromid mit einer Lösung von 20 g (0,15 Mol) Nitroessigester in 100 ccm Äther umgesetzt. Die Destillation der Reaktionsprodukte lieferte eine

Fraktion vom Sdp. 110—130°/12, die im Kühler zu einer weißen kristallinen Masse erstarrte und sich als Diphenyl erwies.

Die nächste Fraktion vom Sdp. 150—170°/12 erstarrte nach langem Stehen zu großen farblosen Kristallen von Benzophenon, Schmp. 47°. Es wurde durch Mischschmp. identifiziert. Eine weitere Fraktion vom Sdp. 210°/12 erstarrte bereits im Kühler zu feinen Nadeln von Triphenylcarbinol. Schmp. 159° (Alkohol). (Mischprobe).

13. Umsetzung von ω-Nitroacetophenon mit Isopropylmagnesiumchlorid

In der im Versuch 1 beschriebenen Apparatur wurde eine Lösung von 0,33 Mol Isopropylmagnesiumchlorid in 200 ccm Äther zu schwachem Sieden erwärmt und das in einen Extraktor mit G-3-Fritte gegebene ω-Nitroacetophenon[30], 12 g, kontinuierlich zugeführt. Die, wie im Versuch 3 beschrieben, abgetrennten Reaktionsprodukte ergaben bei der Destillation ein schwach gelb gefärbtes Öl, Sdp. 86°/4 und ein zähflüssiges gelbes Öl, Sdp. 154—156°/4.

Die erste Fraktion bestand im wesentlichen aus Isobutyrophenon, das durch Überführung in das 2,4-Dinitrophenylhydrazon identifiziert wurde. Schmp. 161° (Dioxan).

$C_{16}H_{16}O_4N_4$ (328,32)	Ber.	C 58,53	H 4,91	N 17,07
	Gef.	» 58,24	» 5,19	» 17,14

Die zweite Fraktion wurde nochmals destilliert und ergab nach geringem Vorlauf von Isobutyrophenon ein gelbes Öl vom Sdp. 90—105°/0,3 und ein hochviskoses gelbes Öl vom Sdp. 120—130°/0,3. Aus der ersten Fraktion wurde das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des α-Oxy-α-phenyl-isovaleraldehyds (XII) erhalten. Schmp. 191° (Dioxan.) Entstanden aus dem Oxim.

$C_{17}H_{18}O_5N_4$ (358,35)	Ber.	C 56,98	H 5,06	N 15,64
	Gef.	» 57,39	» 5,30	» 15,65

Das hochviskose gelbe Öl ist nach der Analyse das 2,5-Dimethyl-3-phenylhexanol-(3)-on-(4)-oxim (XI).

$C_{14}H_{21}O_2N$ (235,32)	Ber.	C 71,45	H 9,00	N 5,95
	Gef.	» 71,37	» 8,73	» 6,07

14. Umsetzung von ω-Nitroacetophenon mit Phenylmagnesiumbromid

Wie in Versuch 3 beschrieben, wurde eine ätherische Lösung von 0,44 Mol Phenylmagnesiumbromid mit einer Lösung von 16,5 g (0,1 Mol) ω-Nitroacetophenon in 100 ccm Tetrahydrofuran umgesetzt. Das nach Abdestillieren von Äther, Tetrahydrofuran, Benzol und Brombenzol zurückbleibende Öl ergab bei der Destillation zunächst wenig Diphenyl, das bei 145—150°/16 überging und im Kühler erstarrte. Die weitere Destillation ergab 5,3 g Benzophenon (32% d. Th.), Sdp. 114—115°/0,4, Schmp. 47° (Methanol), das durch Überführung in das Phenylhydrazon, Schmp. 137° (Alkohol) identifiziert wurde. Der Kolbenrückstand wurde mit Ligroin extrahiert, wobei beim Erkalten der filtrierten Lösung 1,1 g Triphenylcarbinol ausfiel. Schmp. 161° (Alkohol). (Mischprobe).

[30]) Loren M. Long u. H. D. Troutman, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2470 (1949).

Zur Kenntnis aliphatischer Carbodiimide VII. Mitt. *)

Von *Erich Schmidt, Franz Zaller, Fritz Moosmüller* und *Erich Kammerl*

(Aus dem Chemischen Laboratorium der Bayerischen Akademie der Wissenschaften in München)

(Eingelaufen am 14. Dezember 1953)

Carbodiimide von der Zusammensetzung RNCNR′ mit zwei verschiedenen Kohlenstoff-Resten werden aus Thioharnstoffen RNHCSNHR′, diese aus primären Aminen und Isothiocyanaten bereitet. Daher ist für eine ergiebige Darstellung der erwähnten Carbodiimide nicht unwichtig, daß Isothiocyanate in befriedigender Ausbeute erhalten werden, wenn wäßrige alkalische Hypochlorit-Lösung auf die Ammonium-Salze von N-mono-substituierten Dithiocarbamidsäuren einwirkt. Nach diesem einfachen Verfahren empfehlen wir Isopropyl-, n-Butyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-isothiocyanat, das noch unbekannte 1-Dimethylamino-propan-isothiocyanat-(3) sowie 1-Diäthylamino-pentan-isothiocyanat-(4) darzustellen. Die Umsetzung zwischen N-monosubstituierten Dithiocarbamaten und Hypochlorit ist mit dessen Einwirkung auf N·N′-disubstituierte Thioharnstoffe[1]) vergleichbar; denn bekanntlich vereinigen sich Isothiocyanate und Hydrosulfide zu N-monosubstituierten Dithiocarbamaten[2]), Carbodiimide mit Schwefelwasserstoff zu N·N′-disubstituierten Thioharnstoffen[3]). Demnach sind die erwähnten Dithiocarbamate und Thioharnstoffe gleichartige Addukte, welche durch Oxydation ihres gemeinsamen Bestandteiles, des Schwefelwasserstoffes, mittels Hypochlorit in Isothiocyanate und Carbodiimide gespalten werden:

$$RNHCS_2H\ [RNHCSNHR'] + 4\ NaOCl + 2\ NaOH = RNCS\ [RNCNR'] + 4\ NaCl + Na_2SO_4 + 2\ H_2O.$$

Beschreibung der Versuche

Zur Darstellung von Isothiocyanaten werden die Ammonium-Salze N-monosubstituierter Dithiocarbamidsäuren aus Monoaminen nach a), b) 1. sowie b) 2., aus Diaminen nach c) und d) bereitet; wir empfehlen die Verwendung eines dreifach tubulierten 750 ccm Rundkolbens, welcher Tropftrichter, mechanischen Rührer sowie Rückflußkühler trägt.

a) 1 Mol Monoamin wird in die mechanisch gerührte, mit Eis-Kochsalz gekühlte Suspension von 95,2 g (1,25 Mol) Schwefelkohlenstoff und 166 ccm (2,21 Mol)

*) VI. Mitteilung: E. Schmidt u. M. Seefelder, Liebigs Ann. Chem. **571**, 83 (1951); D.P. 823445 ausg. 3. 12. 1951; A.P. 2656383 ausg. 20. 10. 1953.

[1]) Liebigs Ann. Chem. **571**, 84 (1951).

[2]) Z.B. werden Natrium- und Kalium-N-Allyl-dithiocarbamat (H. Will, Liebigs Ann. Chem. **92**, 63 [1854]), Natrium-N-n-Propyl-dithiocarbamat (M. Delépine, Bull. Soc. chim. France [4] **3**, 644 [1908]), wäßrige Lösungen der Natrium- sowie Calcium-N-Allyl-, N-n-Butyl-, N-Cyclohexyl-dithiocarbamate (D. P. 845516 ausg. 31. 7. 1952), aus den zugehörigen Isothiocyanaten und Hydrosulfiden erhalten.

[3]) W. Weith, Ber. dtsch. chem. Ges. **7**, 10 (1874); **8**, 1531 (1875).

25-proc. wäßrigem Ammoniak während einer Stunde getropft. Nach beendeter Zugabe des Amins wird das meist breiige Reaktionsgemisch noch 4 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur gerührt, alsdann in der Apparatur 12 Stunden aufbewahrt.

b) Wenn 1 Mol Monoamin in 166 ccm 25-proc. wäßrigem, gekühltem Ammoniak löslich ist, wird

1. ein derart verd. Amin, z. B. n-Butyl-, Cyclohexyl-amin in 95,2 g mechanisch gerührten, mit Eis-Kochsalz gekühlten Schwefelkohlenstoff während einer Stunde getropft.
2. die unter 1. angegebene Menge Schwefelkohlenstoff, im Tropftrichter mit Wasser überschichtet, während einer Stunde in das mechanisch gerührte, mit Eis-Kochsalz gekühlte Amin, z. B. Isopropylamin getropft, welches mit 166 ccm 25-proc. wäßrigem Ammoniak verdünnt ist.

Hierauf wird das Reaktionsgemisch b) 1. sowie b) 2. nach Angabe unter a) behandelt.

Nach a) oder b) 1. bereitete Ammonium-Salze der n-Butyl-, Cyclohexyl-dithiocarbamidsäuren geben jeweils gleiche Ausbeuten an Isothiocyanaten.

c) Die Lösung von 1 Mol Diamin[4]) in 500 ccm Methylenchlorid wird zu der mechanisch gerührten, mit Eis gekühlten Lösung von 95,2 g Schwefelkohlenstoff in 100 ccm Methylenchlorid während 2 Stunden getropft. Alsbald wird abgeschiedenes Dithiocarbamat beobachtet. Das Reaktionsgemisch wird noch 90 Min. gerührt.

d) Die Lösung von 1 Mol Diamin[4]) in 300 ccm getrocknetem Petroläther (Sdp. 30—50°) wird zu der mechanisch gerührten, mit Eis gekühlten Lösung von 95,2 g Schwefelkohlenstoff in 100 ccm Petroläther während 2 Stunden getropft. Das Reaktionsgemisch wird noch 90 Min. gerührt; hierauf wird der Petroläther von dem fein verteilten, gelblichen Dithiocarbamat abgegossen.

Der nach a), b) 1., b) 2., c) oder d) bereitete Kolbeninhalt wird mit 1 l Wasser in eine weithalsige Flasche von 6 l Inhalt gespült. Nach Zugabe von 600 ccm Methylenchlorid, die bei Anwendung von Verfahren c) entbehrlich ist, wird die mechanisch gerührte Suspension auf etwa 0° mit Eis-Kochsalz abgekühlt. Hierauf werden 2 l zuvor gekühlter Natriumhypochlorit-Lösung[5]) so langsam zugetropft,

[4]) Diamine vereinigen sich mit Schwefelkohlenstoff zu inneren Ammonium-Salzen von Dithiocarbamidsäuren; vgl. Th. Schinzel u. G. Benoit, Bull. Soc. chim. France [5] **6**, 502 (1939).

[5]) Diese enthält 297,8 g (4 Mol), 14,9% Natriumhypochlorit sowie 160 g (4 Mol) Natriumhydroxyd; wir wählen diese Zusammensetzung der Hypochlorit-Lösung in der Annahme, daß der Schwefel, welcher bei der Einwirkung von Hypochlorit auf Dithiocarbamate entsteht, vollständig zu Schwefelsäure oxydiert wird. Nachdem für deren Neutralisation 2 Mol Natriumhydroxyd notwendig sind, gewährleisten noch 2 Mol Natriumhydroxyd ein alkalisches Reaktionsgemisch; vgl. Liebigs Ann. Chem. **571**, 84 (1951).

Die Hypochlorit-Lösung wird durch Einleiten von 283,6 g (4 Mol) Chlor in 2 l mechanisch gerührte, mit Eis-Kochsalz gekühlte Natronlauge bereitet; in dieser sind 480 g (506 g techn.) (12 Mol) Natriumhydroxyd gelöst. Während der Darstellung des Hypochlorits darf dessen Temperatur + 8° nicht übersteigen. Wenn 40—42 ccm n/10-Natriumthiosulfat bei der jodometrischen Titration von 1 ccm der Hypochlorit-Lösung verbraucht wurden, besitzt diese die zuvor erwähnte Zusammensetzung.

Das 14,9-proc. Hypochlorit, bei +5° aufbewahrt, ist mehrere Wochen unverändert haltbar und gibt, wie das ehedem verwendete 7,45-proc. Hypochlorit, Liebigs Ann. Chem. **571**, 84 Anm. 10 (1951), die jeweils gleichen Ausbeuten an Isothiocyanaten und Carbodiimiden, z. B. von Di-(isopropyl)-carbodiimid, Liebigs Ann. Chem. **571**, 85 (1951).

daß die Temperatur des gerührten Reaktionsgemisches + 8° nicht übersteigt[6]). Dieses wird nach beendeter Zugabe des Hypochlorits noch 30 Min. gerührt; alsdann werden die Schichten des Flascheninhaltes in einem Scheidetrichter getrennt. Die wäßrige Schicht wird 3mal mit 100 ccm Methylenchlorid ausgeschüttelt; die vereinigten Lösungen von Methylenchlorid werden mit 200 ccm Wasser gewaschen; dieses wird getrennt und mit je 50 ccm Methylenchlorid 3mal ausgeschüttelt. Die gesamten Lösungen werden über frisch geglühtem, gepulvertem Magnesiumsulfat unter öfterem Umschütteln aufbewahrt. Nach 12 Stunden wird der Bodenkörper abfiltriert und mit Methylenchlorid 3-mal gewaschen. Das Lösungsmittel wird über eine kurze Widmer-Spirale aus einem Ölbad abdestilliert; das verbleibende dunkelgefärbte Isothiocyanat wird ohne Widmer-Spirale i. V. innerhalb eines kleinen oder größeren Siedebereiches in eine eisgekühlte Vorlage von einem dunkelgefärbten Rückstand vollständig abdestilliert, welcher gegen Ende der Destillation sich oft zersetzt. Das meist gelbgefärbte Isothiocyanat siedet, nochmals destilliert, einheitlich, ohne Vorlauf, restlos als analysenreine Verbindung. Die fast gleichen Ausbeuten an Isothiocyanaten, welche man aus 1 Mol Amin jeweils erhält, werden auch bei Verwendung von mehr als 1 Mol Amin beobachtet. Bemerkt sei, daß 600 ccm Methylenchlorid für die Umsetzung von 4 l Hypochlorit mit Dithiocarbamat aus 2 Mol Amin genügen.

1. Isopropyl-isothiocyanat[7])

Aus 118,2 g (2 Mol) Isopropylamin — das Dithiocarbamat, nach b) 2. bereitet, ist gelöst; etwas Schwefelkohlenstoff ist Bodenkörper — werden 160,8 g (79,5% d. Th.) Isothiocyanat erhalten, welches über 0,5 g Natriumhydroxyd 12 Stunden aufbewahrt, bei 29—30°/10 mm (F. i. D., Ölbad-Temp. etwa 45°) farblos[8]) destilliert. $n_D^{20} = 1{,}4934$; $d_4^{20} = 0{,}9475$.

2. n-Butyl-isothiocyanat[9])

Aus 146,3 g (2 Mol) n-Butylamin — das Dithiocarbamat nach a) oder b) 1. bereitet — werden 182,6 g (79,2% d. Th.) Isothiocyanat erhalten, welches, über 0,5 g Natriumhydroxyd 12 Stunden aufbewahrt, bei 58—59°/9 mm (F. i. D., Ölbad-Temp. etwa 80°) farblos[8]) destilliert. $n_D^{20} = 1{,}5010$; $d_4^{20} = 0{,}9546$.

3. Cyclohexyl-isothiocyanat[10])

Aus 198,2 g (2 Mol) Cyclohexylamin — das Dithiocarbaminat nach a) oder b) 1. bereitet — werden 251,8 g (89,2% d. Th.) Isothiocyanat nach der Destillation unter 0,5—2 mm erhalten, welches, über 0,5 g Natriumhydroxyd 12 Stunden aufbewahrt, bei 94—95°/9 mm (F. i. D., Ölbad-Temp. etwa 115°) farblos[8]) destilliert. $n_D^{20} = 1{,}5381$[11]); $d_4^{20} = 1{,}0339$.

[6]) Während der Darstellung des Isopropyl-, Butyl-, Cyclohexyl-, Phenylisothiocyanates wird oft der Geruch von Isonitrilen wahrgenommen.

[7]) E. Schmidt u. W. Striewsky, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1288 Anm. 10 (1941).

[8]) über 3 g Kaliumpermanganat; vgl. Liebigs Ann. Chem. **571**, 86 Anm. 17 (1951).

[9]) A. W. Hofmann, Ber. dtsch. chem. Ges. **7**, 512 (1874); G. M. Dyson u. R. F. Hunter, R. **45**, 423 (1926).

[10]) A. Skita u. H. Rolfes, Ber. dtsch. chem. Ges. **53**, 1247 (1920); J. v. Braun, ibidem 1588.

[11]) $n_D^{20} = 1{,}5384$ wurde von E. L. Carr, G. E. P. Smith jr. u. G. Alliger, J. org. Chem. **14**, 932 (1949) beobachtet.

N-n-Butyl-N'-cyclohexyl-thioharnstoff, aus n-Butyl-iso-thiocyanat und Cyclohexylamin oder aus Cyclohexyl-isothiocyanat und n-Butylamin dargestellt, schmilzt nach dem Umlösen aus Benzol bei 80—81° und kennzeichnet das n-Butyl- sowie Cyclohexyl-isothiocyanat.

$C_{11}H_{22}N_2S$	Ber.	C 61,63	H 10,34	N 13,07	S 14,96
	Gef.	» 61,81	» 10,13	» 12,92	» 14,73

4. Phenyl-isothiocyanat

Aus 186,2 g (2 Mol) Anilin — das Dithiocarbamat nach a) bereitet — werden 238 g (88,1% d. Th.) Isothiocyanat nach der Destillation unter 0,5–2mm erhalten, welches, über 0,5 g Natriumhydroxyd 12 Stunden aufbewahrt, bei 89—90°/9 mm (F. i. D., Ölbad-Temp. etwa 115°, farblos[8]) destilliert. $n_D^{20} = 1{,}6508$[12]).

5. 1-Dimethylamino-propan-isothiocyanat-(3)

Aus 102,2 g (1 Mol) 1-Amino-3-dimethylamino-propan — das Dithiocarbamat nach c) bereitet — werden 103 g (71,4% d. Th.) Isothiocyanat folgendermaßen erhalten. Das Methylenchlorid wird bis zu der Ölbad-Temp. von 80° unter gewöhnlichem Druck, das restliche Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Aus dem erkalteten, dunkelgefärbten Kolbeninhalt wird bei gewöhnlicher Temperatur 3mal mit je 150 ccm getrocknetem Petroläther (Sdp. 30—50°) das Isothiocyanat gelöst; dessen getrübte Lösungen werden von ungelösten Substanzen abgegossen, welche die Destillation des Isothiocyanats erschweren, dessen Ausbeute vermindern, und sind nach 12-stündigem Aufbewahren über geglühtem Magnesiumsulfat klar. Nachdem der Petroläther abdestilliert ist, gelingt die mühelose Destillation des Isothiocyanats unter 0,5—2mm. Sdp. 91—92°/10mm (F. i. D., Ölbad-Temp. etwa 115°); farblose, basisch reagierende Verbindung, welche in Wasser wenig löslich, aus ihren Lösungen in verd. wäßrigen Säuren durch Alkalien abgeschieden wird[13]).

$C_6H_{12}N_2S$	Ber.	C 49,96	H 8,39	S 22,23
	Gef.	» 50,16	» 8,34	» 22,45

$n_D^{20} = 1{,}5072$; $d_4^{20} = 0{,}9747$.

Das aufbewahrte, alsbald dunkelgefärbte Isothiocyanat siedet bei erneuter Destillation wie zuvor farblos.

Das Isothiocyanat ist gekennzeichnet durch seine Vereinigung mit Isopropylamin in ätherischer Lösung bei gewöhnlicher Temperatur zu dem N-[γ-Dimethylamino-propyl]-N'-isopropyl-thioharnstoff (Schmp. 79—80°), dessen Darstellung aus 1-Amino-3-dimethylamino-propan und Isopropyl-isothiocyanat beschrieben ist[14]).

Pikrat. Die Lösung von 2,4 g Pikrinsäure in 20 ccm warmem Alkohol wird zu der Lösung von 1,4 g des beschriebenen Isothiocyanats in 10 ccm warmem Alkohol gegeben. Das Pikrat wird nach mehreren Stunden abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet. Ausbeute 3,31 g (91,3% d. Th.), welche, in 75 ccm siedendem Alkohol gelöst, als gelbe Blättchen kristallisieren; Schmp. 108—109°.

$C_{12}H_{15}O_7N_5S$	Ber.	C 38,60	H 4,05	N 18,76	S 8,59
	Gef.	» 38,75	» 3,92	» 18,35	» 8,66

[12]) $n_D^{20} = 1{,}65088$; Landolt-Börnstein, Bd. II, 5. Auflage (1923), S. 979.

[13]) Nach beendeter Umsetzung äquimolarer Mengen von Isothiocyanat mit Glycocoll oder Anthranilsäure in wäßriger Lösung bei gewöhnlicher Temperatur bleibt das bisweilen etwas trübe Reaktionsgemisch nach Zugabe von Lauge klar; vgl. M. Marckwald, M. Neumark u. R. Stelzner, Ber. dtsch. chem. Ges. **24**, 3278 (1891); Herbert N. McCoy, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 1688 (1897).

[14]) E. Schmidt u. W. Striewsky, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1293 (1941).

6. 1-Diäthylamino-pentan-isothiocyanat-(4)

Aus 158,2 g (1 Mol) 1-Diäthylamino-4-amino-pentan[15]) werden nach den Angaben zur Darstellung des Isothiocynates unter 5. 158,7 g (79,3% d. Th.) gelbgefärbtes, bisweilen etwas getrübtes Isothiocyanat erhalten. Dieses destilliert bei 124—126°/9 mm (F. i. D., Ölbad-Temp. etwa 145°) als klare, fast farblose, basisch reagierende Verbindung, welche in Wasser wenig löslich, aus ihren Lösungen in verd. wäßrigen Säuren durch Alkalien abgeschieden wird[13]); dunkelgefärbtes Isothiocyanat siedet bei erneuter Destillation wie zuvor fast farblos.

$C_{10}H_{20}N_2S$	Ber.	C 59,95	H 10,06
	Gef.	» 59,77	» 9,47

$n_D^{20} = 1{,}4925$; $d_4^{20} = 0{,}9288$.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft gewährte dem einen von uns ein Stipendium, welches sorgfältige, gemeinsame Untersuchungen ermöglichte.

Wir danken den Herren Dr. Rudolf Hofmann-Dormagen, Dr. Georg Schwaebel-Leverkusen, Professor Dr. Walter Reppe-Ludwigshafen für deren stets bereitwillige Unterstützung.

Über eine Ringschlußreaktion bei der Entschwefelung mit Raney-Nickel

Von *S. F. Birch* und *R. A. Dean*

(Anglo-Iranian Oil Company Ltd. Research Station, Sunbury-on-Thames, Middlesex*)

(Eingelaufen am 12. Dezember 1953)

Wie wir bei früheren Untersuchungen zeigen konnten[1]), sind die für die beiden Isomeren des 1,3-Dimethyl-cyclopentans (III) angenommenen Strukturen falsch und müssen darum geändert werden. Dabei wurde folgende Beobachtung gemacht.

Die Reduktion der beiden isomeren Di-tosylate des 1,3-Dimethylol-cyclopentans ergibt neben den zu erwartenden Kohlenwasserstoffen einen erheblichen Anteil des anderen geometrischen Isomeren.

[15]) Das Dithiocarbamat wird nach d) bereitet.

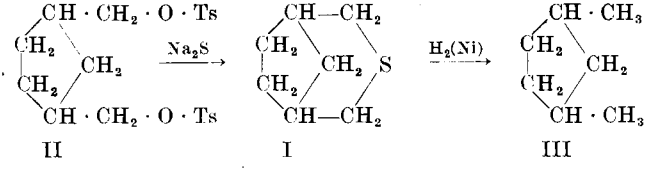
*) Übersetzt von Dr. rer. nat. K. Riecke, BP Hamburg.

[1]) S. F. Birch u. R. A. Dean, J. chem. Soc. [London] **1953**, 2477.

Mit dem Ziel, die reine *cis*-Verbindung darzustellen und die beobachtete Nebenreaktion zu vermeiden, wurde die Entschwefelung des 6-Thia-(1,2,3)-bicyclooctans (I) mit Raney-Nickel versucht[2,3,4]).

Durch Einwirkung von Natriumsulfid auf das Di-tosylat des *cis*-1,3-Dimethylol-cyclopentans (II) wird das Sulfid (I), das sich leicht sublimieren läßt, in reiner kristalliner Form gewonnen. Nach der Art der Darstellung muß die *cis*-Verbindung vorliegen.

(Nach Untersuchungen am Modell scheint die *trans*-Konfiguration des Sulfids (I) zu große Spannungen zu besitzen, um ausreichend stabil zu sein.)



II I III

Bei der Entschwefelung wurde ein Kohlenwasserstoff erhalten, der durch Destillation und anschließende Filtration über eine Silicagel-Säule gereinigt wurde. Das so behandelte Produkt ist gesättigt und entspricht sowohl in seinem Infrarot-Absorptionsspektrum als auch in den allgemeinen physikalischen Eigenschaften dem *cis*-1,3-Dimethyl-cyclopentan (III).

Die einzelnen Fraktionen des Eluats der Silicagel-Säule zeigten jedoch übereinstimmend einen Brechungsindex, der mit $n_D^{20} = 1{,}4098$ höher als der für reines *cis*-1,3-Dimethyl-cyclopentan anerkannte Wert liegt[5]) ($n_D^{20} = 1{,}40894$). Dieser experimentelle Befund zeigt, daß der zu erwartende Kohlenwasserstoff und eine den hohen Brechungsindex bedingende Verunreinigung eine sehr große Ähnlichkeit besitzen müssen.

Mit dem Massenspektrographen wurde die Anwesenheit eines zweiten Kohlenwasserstoffes nachgewiesen, der zwei Wasserstoffatome pro Mol weniger enthält, als das Dimethyl-cyclopentan. Wird über eine wirksame Kolonne fraktioniert, so verbleibt ein kleiner flüssiger Rest, von dem beim Stehen i. V. eine kristalline Substanz absublimiert. Der Geruch deutet darauf hin, daß 1,2,2-Bicycloheptan (Nor-bornylan[6]) vorliegt. Die Richtigkeit dieser Annahme

[2]) J. Bougault, E. Cattelain u. P. Chabrier, Bull. Soc. Chim. **7**, 781 (1940).

[3]) R. Mozingo, D. E. Wolf, S. A. Harris u. K. Folkers, J. Amer. chem. Soc. **65**, 1013 (1943).

[4]) G. A. Haggis u. L. N. Owen, J. chem. Soc. [London] **1953**, 409.

[5]) American Petroleum Institute Research Project 44, selected values of the Properties of Hydrocarbons, Table 6 A (1949).

[6]) G. Komppa u. S. Beckmann, Liebigs Ann. Chem. **512**, 172 (1934).

wurde sowohl durch Untersuchungen im Massenspektrographen als auch durch den Mischschmelzpunkt mit einer authentischen Probe bewiesen.

Der Hauptlauf des Destillats zeigt den gleichen Siedepunkt wie *cis*-1,3-Dimethyl-cyclopentan. Jedoch liegt der Brechungsindex, $n_D^{20} = 1{,}40903$, für das reine Isomere noch zu hoch. Weder durch Infrarot-Spektrographie noch durch Massenspektrographie konnte eine Verunreinigung nachgewiesen werden. Bei der Bestimmung des Reinheitsgrades durch Gefrierpunktsmessungen nach der Methode von Rossini[7]) wurden jedoch nur 94,5 Mol% gefunden. — Es dürfte schwierig sein, 5% des *trans*-Isomeren durch Infrarot-Spektrographie oder Massenspektrographie nachzuweisen. — Da diese 5% aber für den hohen Brechungsindex verantwortlich gemacht werden dürften, erscheint es wahrscheinlich, daß diese Menge *trans*-1,3-Dimethyl-cyclopentan durch Isomerisierung während der Entschwefelungsreaktion gebildet wird[1]).

Entsprechend enthält auch das bei der Entschwefelung von Thiacyclohexan (Penta-methylen-sulfid) entstehende n-Pentan einen kleinen Teil Cyclo-pentan. Thia-cyclohexan zeigt sich gegenüber einer Entschwefelung recht beständig. Trotz eines beträchtlichen Überschusses an Raney-Nickel wird ein großer Teil des Einsatzproduktes unverändert wiedergewonnen.

Es wurde ebenfalls untersucht, ob Raney-Nickel, das durch Kochen mit Alkohol unter Rückfluß von einem Teil des occludierten Wasserstoffs befreit worden ist, die Bildung von Cyclo-pentan begünstigt. Es ist keine nennenswerte Zunahme der Cyclopentan-Bildung zu beobachten, obwohl der Olefinanteil (Penten) merklich ansteigt. Um die Untersuchung im Massenspektrographen zu erleichtern, wurde das Olefin nach der von Kharasch und Mitarb.[8]) beschriebenen Methode mit 2,4-Dinitro-phenyl-sulphenylchlorid entfernt.

Es wurde ein Versuch unternommen, den Reaktionsmechanismus der Entschwefelungsreaktion durch Entschwefelung des Thiacyclohexan-sulfons zu bestätigen, da anzunehmen war, daß hierbei nur wenig Olefine oder Cyclopentan entstehen würde. Es zeigt sich jedoch, daß diese Verbindung unter den gewählten Bedingungen durch Raney-Nickel überhaupt nicht angegriffen wird.

Bonner[9]) untersuchte den Mechanismus der Entschwefelung durch Raney-Nickel und zog folgenden Schluß:

[7]) B. J. Mair, A. R. Glasgow u. F. D. Rossini, J. Res. nat. Bur. Standards **26**, 591 (1941).

[8]) N. Kharasch, J. Amer. chem. Soc. **69**, 1612 (1947).

[9]) W. A. Bonner, J. Amer. chem. Soc. **74**, 1034, 5089 (1952).

Die Entschwefelung erfolgt bei Sulfiden und Sulfoxyden, während die Verbindung an der Nickel-Oberfläche adsorbiert ist. Die Reaktion verläuft über ein freies Radikal, das sich mit einem Atom des occludierten Wasserstoffs vereinigt und so das Entschwefelungsprodukt bildet. — Es wurde gezeigt, daß die Entschwefelung von Sulfonen einen anderen Verlauf nimmt.

Von Hauptmann und Wladislaw[10]) wird ebenfalls ein Radikalmechanismus für die Entschwefelung von Mercaptalen und Disulfiden vorgeschlagen. Bei diesen Untersuchungen wird Raney-Nickel benutzt, das durch Erhitzen auf 200 ° i. V. von occludiertem Wasserstoff befreit worden ist. — Bei der Entschwefelung von Benzaldehyd-diphenyl-mercaptal werden Stilben und Diphenyl-sulfid isoliert. Hauptmann und Wladislaw nehmen an, daß diese Stoffe sich durch Kombination der Radikale bilden, die bei der Spaltung der Kohlenstoff-Schwefelbindung entstehen.

Das Auftreten von Cyclisierungsreaktionen bei der Entschwefelung von 6-Thia-(1,2,3)-bicyclooctan und Thia-cyclohexan kann am besten durch einen Radikalmechanismus gedeutet werden. Die Hauptreaktion ist die Umsetzung der entstehenden Radikale mit dem occludierten Wasserstoff. Neben dieser Reaktion tritt jedoch eine Disproportionierung der Radikale ein, die zur Bildung der Olefine führt, während eine in geringem Maße erfolgende intramolekulare Kupplung der Biradikale das Entstehen der alicyclischen Ringe bedingt. Es ist unbekannt, inwieweit der jeweilige Anteil dieser drei Reaktionen an der Gesamtumsetzung von der Struktur der Schwefelverbindungen abhängt. Wir konnten jedoch beobachten, daß das Maß der Olefinbildung von der Struktur beeinflußt wird.

Die Entschwefelung mit Raney-Nickel ist eine geeignete Methode zur Strukturaufklärung höherer Schwefelverbindungen, die im Erdöl auftreten. Finden sich cyclische Kohlenwasserstoffe unter den Produkten, die aus diesen Schwefelverbindungen erhalten werden, so darf nicht die Möglichkeit übersehen werden, daß diese eher durch eine Ringschlußreaktion, als durch eine einfache Entschwefelung entstanden sind.

Beschreibung der Versuche

1. cis-6-Thia-(1,2,3)-bicyclooctan

214 g Natriumsulfid-Nonahydrat werden in 115 ccm Wasser gelöst. 1600 ccm Äthanol werden in einem Kolben mit Tropftrichter und aufsteigendem Liebig-Kühler unter Rückfluß erhitzt. Die Hälfte der Natriumsulfid-Lösung wird dem siedenden Alkohol zugesetzt. 196 g Di-tosylat des cis-1,3-Dimethylol-cyclopentans

[10]) H. Hauptmann u. B. W. Wladislaw, J. Amer. chem. Soc. **72**, 707 (1950).

werden im Verlauf von 2 Stunden anteilweise der siedenden alkalischen Lösung durch den Kühler zugesetzt, während der Rest der Sulfid-Lösung im gleichen Zeitraum durch den Tropftrichter zugegeben wird. Die Reaktion ist stark exotherm und jeder Zusatz bewirkt ein stürmisches Aufwallen. Nachdem alles zugegeben ist, wird noch 30 Min. unter Rückfluß gekocht und dann das Reaktionsprodukt abdestilliert. Dabei wird Wasser im erforderlichen Maße dem Kolbeninhalt zugesetzt. Das Sulfid destilliert als wachsartige feste Substanz mit Alkohol und Wasser über. Geht kein Sulfid mehr über, wird das Destillat mit Wasser verdünnt, um sicher zu gehen, daß alles Sulfid ausgefällt ist. Von dem verd. Destillat werden 44 g = 77% d. Th. Sulfid abfiltriert. Der abfiltrierte Niederschlag wird in 250 ccm heißem Alkohol gelöst und zu der heißen Lösung von 110 g Quecksilber-(II)-chlorid in 200 ccm Äthanol gegeben. Das ausfallende Addukt wird bei 0° abfiltriert, gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Ausbeute 139 g. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol (4,51) zeigt das Addukt im verschlossenen Rohr den Schmp. 189,5—190,5°.

$C_7H_{12}S \cdot HgCl_2$	Ber.	C 21,0	H 3,0	S 8,0	Cl 17,7
	Gef.	» 21,4	» 3,2	» 8,3	» 18,0

Das Sulfid wird durch Erhitzen des Quecksilber(II)-chlorid-Addukts in verd. Salzsäure (200 ccm Säure, 600 ccm Wasser) und anschließender Wasserdampfdestillation zurückgewonnen. Durch Sublimieren i. V. wird das Sulfid als weiche, wachsartige Substanz mit kampferähnlichem Geruch erhalten, die bei 174—175° schmilzt.

$C_7H_{12}S$	Ber.	C 65,6	H 9,4	S 25,0
	Gef.	» 65,6	» 9,9	» 24,7

Das Sulfon, das in der üblichen Weise durch Oxydation mit Wasserstoffperoxyd dargestellt wird, kristallisiert aus Alkohol in feinen, farblosen Nadeln. die bei 229—230° schmelzen.

$C_{17}H_{12}SO_2$	Ber.	C 52,4	H 7,6	S 20,0
	Gef.	» 52,7	» 7,7	» 19,8

Das Sulfoxyd, das durch Oxydation mit tertiär-Butyl-hydroperoxyd dargestellt wird, ist eine leicht zerfließliche feste Substanz.

2. Entschwefelung des *cis*-6-Thia-(1,2,3)-bicyclooctans

In einem Kolben, auf dem eine kurze Glaskolonne mit Heligrid-Füllung und Rückflußaufsatz aufgesetzt ist, befinden sich 500 g Raney-Nickel in einem Liter Äthanol. Hierzu wird die Lösung von 38 g des Sulfids in 200 ccm Äthanol gegeben. Diese Mischung bleibt über Nacht bei Zimmertemperatur stehen und wird am folgenden Morgen innerhalb von 3 Stunden zum Sieden erhitzt und anschließend weitere 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Danach wird langsam ein azeotropes Gemisch mit einem Siedebeginn von 65° abgezogen. Die Destillation wird fortgeführt, bis die Kopftemperatur der Kolonne 78° erreicht hat und beim Verdünnen des nun anfallenden Destillates mit Wasser keine Trübung mehr auftritt. Dem Gesamtdestillat wird Wasser zugesetzt, wodurch 30 ccm einer Kohlenwasserstoff-Schicht erhalten werden. Der gewonnene Kohlenwasserstoff wird mit Wasser gewaschen. Sein Brechungsindex n_D^{20} beträgt 1,4098. Der Olefingehalt beträgt nach der Bromzahl weniger als 0,25%. Ausbeute 77,3% d. Th.

Der Kohlenwasserstoff wird auf eine Silicagel-Säule aufgebracht und danach mit n-Propanol eluiert. Das Eluat wird in einzelnen kleinen Fraktionen aufgefangen. Alle Fraktionen zeigen übereinstimmend den Brechungsindex $n_D^{20} = 1{,}4098$. Das wiedervereinigte Eluat wird über eine Kolonne mit dem Wirkungsgrad von 30 theoretischen Böden und geringem toten Volumen fraktioniert. Der Destillationsrückstand (1,45 g) wird in einer Mikrokolonne mit

rotierendem Band nochmals bis zu einer Kopftemperatur von 99,9° fraktioniert. Der nun anfallende Rückstand ergibt beim Sublimieren i. V. einen farblosen festen Körper (0,24 g oder 1,4% des Entschwefelungsproduktes). Diese Substanz hat im verschlossenen Rohr den Schmp. 87,5—88°. Der Mischschmp. mit einer synthetisierten Probe von 1,2,2-Bicycloheptan zeigt keine Depression. Ebenso stimmen die Spektren im Massenspektrographen überein. Die einzelnen Fraktionen aus der Destillation, mit Ausnahme einer, die den Siedebereich 90,8—99,9° aufweist (0,16 g), werden vereinigt (15,7 g). Die vereinigten Fraktionen sieden im Bereich von 90,6—90,8° und der Brechungsindex n_D^{20} beträgt 1,40903. Die Dichte d_{20} ist 0,7456. Dieses Produkt wird mit *cis*-1,3-Dimethyl-cyclopentan von bekanntem Reinheitsgrad verdünnt und der nun vorliegende Reinheitsgrad bestimmt. Nach dieser Methode werden 94,5Mol-% des unverdünnten Kohlenwasserstoffs gefunden.

3. Entschwefelung des Thia-cyclohexans

a) In dem vorstehend beschriebenen Apparat werden 40 g Thia-cyclohexan zu einem Liter Alkohol und 500 g Raney-Nickel gebracht. Die Mischung bleibt über Nacht stehen. Am nächsten Morgen wird, wie bereits beschrieben, unter Rückfluß gekocht und das azeotrope Destillat gesammelt (Siedebeginn 35°). Der Alkohol wird durch Waschen mit Wasser entfernt. Es verbleiben 13,5 g = 49% d. Th. eines Kohlenwasserstoffs, dessen Bromzahl einem Olefingehalt von 3% entspricht. Um die Olefine zu entfernen, wird die Substanz mit wäßriger Kaliumpermanganat-Lösung behandelt, anschließend auf eine Silicagel-Säule aufgebracht und danach mit n-Propanol eluiert. Die Ausbeute beträgt 9,6 g. Der Brechungsindex dieses Produktes ist $n_D^{20} = 1{,}3582$. Es wird durch eine Kolonne mit einem Wirkungsgrad von 30 theoretischen Böden und einem geringen toten Volumen fraktioniert. Die hier verbleibenden 1,47 g Rückstand, mit dem Brechungsindex $n_D^{20} = 1{,}3620$, werden redestilliert. Wie die Analyse im Massenspektrographen zeigt, besteht dieses Destillat aus 7,8% Cyclopentan und 91,8% n-Pentan. Dies entspricht einem Anteil von 1,2% Cyclopentan am Gesamtprodukt.

Die Fraktionen des ersten Destillats werden vereinigt und im Massenspektrographen untersucht. Es zeigt sich, daß reines n-Pentan mit dem Brechungsindex $n_D^{20} = 1{,}3575$ vorliegt.

Aus dem bei der Aufarbeitung verbliebenen Nickel-Alkohol-Gemisch können über den Quecksilber-(II)-chlorid-Komplex vom Schmp. 138—139° 10 g Thia-cyclohexan zurückgewonnen werden.

b) Um die Menge des occludierten Wasserstoffs zu vermindern, werden 120 g Raney-Nickel in 500 ccm Äthanol 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dieser Manipulation werden 10 g Thia-cyclohexan hinzugefügt und das Reaktionsgemisch in der bereits beschriebenen Art aufgearbeitet. Die Ausbeute beträgt 3,0 g = 43% d. Th. Der erhaltene Kohlenwasserstoff hat den Brechungsindex $n_D^{20} = 1{,}3609$ und nach der Bromzahl einen Olefingehalt von 11%.

Das isolierte Produkt wird zu der Lösung von 5 g 2,4-Dinitro-phenylsulphenylchlorid[8]) in 20 ccm Eisessig gegeben und 90 Min. bei 0° belassen. Die flüchtigen Anteile werden bei Atmosphärendruck abdestilliert. Nach dem Waschen mit Natronlauge hat das Destillat einen Brechungsindex $n_D^{20} = 1{,}3580$ und einen Olefingehalt von 0,7%.

Eine Untersuchung im Massenspektrographen zeigt, daß n-Pentan mit einem Gehalt von 1,7% Cyclopentan vorliegt.

4. Entschwefelung des Thia-cyclohexan-sulfons

Nach der beim *cis*-6-Thia-(1,2,3)-bicyclooctan beschriebenen Methode werden 10 g des Sulfons in 500 ccm Äthanol in Gegenwart von 100 g Raney-Nickel unter Rückfluß erhitzt. Nach 4 Stunden hat sich noch kein Kohlenwasserstoff gebildet.

Um die Aktivität des Nickels zu überprüfen, werden 10 g Thia-cyclohexan hinzugefügt. Bereits nach 15 Min. fällt die Kopftemperatur der Kolonne auf 35° und 3,0 g Pentan ($n_D^{20} = 1{,}3608$) destillieren über.

Der Kolben wird gekühlt und das Nickel abfiltriert. Nach dem Abdampfen des Alkohols verbleiben 9,5 g des unveränderten Sulfons. Schmp. und Mischschmp. werden bei 97,5—98,5° gefunden.

Wir möchten an dieser Stelle dem Vorstand der Anglo Iranian Oil Company Ltd. unseren Dank dafür aussprechen, daß er uns gestattete, diese Ergebnisse unserer Arbeiten zu veröffentlichen. Herrn Dr. K. Riecke, Hamburg, danken wir für die Übersetzung des Manuskriptes.

Berichtigungen

Band	581,	S. 191	3. Z. v. u. lies N-N-Beziehung
„	582,	S. 232	2. Z. v. o. lies Anfangsdrehung – 67°
„	583,	S. 164	8. Z. v. o. lies 18° statt 8°
„	„	S. 209	14. Z. v. o. lies 3. statt 4.
„	„	S. 213	12. Z. v. o. lies Nitrosochlorid

(Abgeschlossen am 8. März 1954)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstraße. — Copyright 1954 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstraße. — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers. Printed in Germany. Satz und Druck: Darmstädter Echo, Verlag und Druckerei GmbH., Darmstadt.